

**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

*Spécialité*

*Epidemiologie clinique  
Ecole doctorale 393  
Ecole doctorale Pierre Louis de santé publique :  
Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale*

*Présentée par*

*M. Xavier DURRMEYER*

*Pour obtenir le grade de*

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

*Sujet de la thèse :*

*Prémédication avant l'intubation néonatale*

*soutenue le 12/09/2014*

*devant le jury composé de :*

*M. Ricardo CARBAJAL, PU-PH    Directeur de thèse*

*M. Gilles CAMBONIE, PU-PH et M. Thierry DEBILLON, PU-PH    Rapporteurs*

*MME Delphine MITANCHEZ, PU-PH, M. Bertrand GUIDET, PU-PH et M. Christos CHOUAID, PU-PH  
Examineurs*



## **Remerciements**

*Merci à toi, Ricardo, pour ton humanité, tes leçons de persévérance, ta pertinence et ton efficacité remarquables*

*Merci à tous les membres de l'unité Inserm 1153 pour leur accueil, leurs conseils, leur aide et leur confiance envers un vieux thésard, qui plus est clinicien*

*Merci à tous mes collègues du service de pédiatrie et réanimation néonatales du CHI de Créteil, en particulier les 3 « D », sans qui cette thèse n'aurait jamais vu le jour, faute de temps*

*Merci à Christos, tuteur bienveillant et éminemment sympathique*

*Merci à Gilles Cambonie, Thierry Debillon, Delphine Mitanchez et Bertrand Guidet d'avoir accepté de faire partie de mon jury avec simplicité et enthousiasme*

*Merci à Jean-Claude Janaud pour les déjeuners autour de Tenon*

*Merci à Salvatore Maurizio Maggiore pour son initiation à la recherche clinique, à la réanimation adulte et au easy-listening*

*Merci à mes enfants Camille, Mina, Hugo et Thomas pour leur énergie vitale, ô combien stimulante*

*Merci à toi, Marion, pour tes relectures assidues, ton soutien indispensable, ta tendresse et ta présence*



## Résumé

L'intubation trachéale est un geste fondateur de la réanimation, chez l'adulte comme chez l'enfant. Malgré le développement des techniques de ventilation non-invasive, elle reste nécessaire pour un grand nombre de nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale. L'administration préalable d'une anesthésie/sédation ou prémédication est recommandée depuis longtemps chez le nouveau-né. Néanmoins, il n'existe pas de consensus sur les modalités précises de cette prémédication et les pratiques dans ce domaine sont extrêmement hétérogènes.

Les objectifs de cette thèse de doctorat étaient de :

- Décrire les pratiques de prémédication avant l'intubation des nouveau-nés observées au lit du patient, dans un échantillon représentatif de services de réanimation néonatale ou pédiatrique en région parisienne (étude EIPPAIN)
- Explorer les déterminants éventuels de l'administration ou non d'une prémédication
- Rapporter l'expérience d'un service de réanimation néonatale (CHI Créteil) sur la mise en place d'un changement de pratique de prémédication avant intubation

Dans l'étude EIPPAIN, 56% des intubations étaient précédées d'une prémédication spécifique pour le geste. Aucun facteur lié à l'enfant ou au service n'a été identifié comme significativement associé à l'utilisation ou non d'une prémédication. Lorsqu'une prémédication était administrée, elle était en adéquation avec les recommandations les plus récentes dans 30% des cas.

L'association atropine-sufentanil-atracurium a permis, dans une population de très grands prématurés (âge gestationnel < 32 SA), un taux de succès de 74% de la première tentative d'intubation. Les conditions d'intubation étaient considérées comme « excellents » ou « bonnes » par l'opérateur dans 94% des cas. Les chutes de la saturation en oxygène ( $SpO_2$ ) et l'élévation de la  $PCO_2$  transcutanée ( $TcPCO_2$ ) étaient fréquentes.

Il existe une marge de progression importante concernant la fréquence et la qualité des prémédications utilisées avant intubation néonatale dans les services français. Une démarche d'amélioration des pratiques est faisable. Cependant d'autres travaux sont nécessaires afin d'affiner la balance bénéfice/risque pour les nouveau-nés et de mettre en place, à grande échelle, de bonnes pratiques.

## **Abstract**

Endotracheal intubation is one of the cornerstones of intensive care at all ages. In spite of the recent development of non-invasive ventilation techniques, endotracheal intubation remains mandatory for many neonates hospitalised in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Premedication prior to neonatal intubation has been recommended for a long time. However no consensus exists to date for a standardised premedication regimen. Practices are consequently extremely heterogeneous.

The objectives of the present thesis were to:

- Describe actual premedication practices at patients' bedside in all but one neonatal and pediatric ICUs located in the Paris area (EIPPAIN study)
- Explore potential risk factors associated with the use or non-use of a specific premedication prior to neonatal intubation
- Report a single unit (CHI Créteil) experience with the implementation of a new premedication protocol

In the EIPPAIN study 56% of intubations were preceded by a specific premedication. No patient or centre's characteristic was identified as significantly associated with the use or non-use of a specific premedication. In cases where a premedication was used, it was consistent with the most recent recommendations in 30% of cases.

The association atropine-sufentanil-atracurium in a population of very premature infants (born before 32 weeks of gestational age) resulted in a 74% rate of successful first intubation attempt. Conditions were rated by the operator as "excellent" or "good" in 94% of intubations. Desaturations and persistent elevated transcutaneous PCO<sub>2</sub> were frequent

There is a potential for large improvement in the frequency and nature of premedication use for neonatal intubations in French NICUs. A quality improvement process is feasible. However, more research and actions are needed in order to refine the risk/benefit ratio of available regimens for neonates and to implement good practices at a large scale.

## Liste des publications relatives à la thèse

### Article de revue de la littérature

Durrmeyer, X. Quelle prémédication pour l'intubation néonatale ? *Médecine thérapeutique/ Pédiatrie*. 2011 Juillet-Août ;14 (4):252-8

### Poster oral

*European Society for Pediatric Research annual meeting 2011, Newcastle, UK :*

X. Durrmeyer, P. Daoud, P. Boileau, S. Renolleau, PH. Jarreau, C. Saizou, A. Lapillonne, M. Granier, P. Durand, R. Lenclen, A. Coursol, P. Hubert, L. De saint Blanquat, R. Carbajal. Premedication practice for neonatal intubation in french nicus and picus: Description, analysis and identification of potential barriers to good practice implementation

### Articles originaux

Durrmeyer X, Daoud P, Decobert F, Boileau P, Renolleau S, Zana-Taieb E, Saizou C, Lapillonne A, Granier M, Durand P, Lenclen R, Coursol A, Nicloux M, de Saint Blanquat L, Shankland R, Boëlle PY, Carbajal R. Premedication for neonatal endotracheal intubation: results from the epidemiology of procedural pain in neonates study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 May;14(4):e169-75.

Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, Carbajal R. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr*. 2014 May 7;14(1):120.

## **Table des matières**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
<b>ETAT DE L'ART</b>	<b>12</b>
<b>Brève histoire de l'intubation néonatale</b>	<b>12</b>
<b>Effets de l'intubation vigile</b>	<b>13</b>
Effets hémodynamiques	13
Effets respiratoires	13
Effets neurologiques	14
<b>Médicaments utilisés pour la prémédication avant intubation néonatale</b>	<b>15</b>
Vagolytiques	16
Morphiniques	16
Sédatifs/Anesthésiques	20
Curares	22
<b>Variabilité des pratiques</b>	<b>23</b>
Brève histoire de l'analgésie néonatale	23
Spécificités de l'intubation néonatale	23
Etat actuel des pratiques	24
<b>RESULTATS</b>	<b>27</b>
<b>Premedication for neonatal endotracheal intubation: results from the EIPPAIN study</b>	<b>27</b>
<b>Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants</b>	<b>44</b>
<b>SYNTHESE</b>	<b>61</b>
<b>PERSPECTIVES</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>70</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>71</b>



## INTRODUCTION

L'accès aux voies aériennes est un des fondements de la réanimation. A l'exception des techniques d'oxygénation extra-corporelles, l'apport d'oxygène au niveau tissulaire nécessite avant tout que celle-ci soit correctement absorbée au niveau alvéolaire. C'est pour cette raison que les techniques de ventilation artificielle, via une sonde d'intubation endotrachéale, se sont développées.

L'intubation trachéale est un geste techniquement difficile. Elle peut être réalisée dans un contexte programmé, notamment au bloc opératoire lors d'une anesthésie générale avant une intervention chirurgicale. Elle peut aussi être réalisée dans un contexte d'urgence chez des patients en situation critique, dont l'accès aux voies aériennes est justifié par la défaillance d'un ou de plusieurs systèmes (respiratoire, circulatoire, neurologique). Chez le jeune enfant et l'adulte - hors situation d'arrêt cardio-respiratoire - l'intubation est quasiment impossible à réaliser sans l'administration préalable d'une anesthésie ou d'une sédation, aussi appelée prémédication ou induction. En effet, la laryngoscopie est douloureuse et inconfortable et entraîne des réactions d'opposition du patient. C'est pourquoi il existe des recommandations pour l'induction rapide avant l'intubation urgente de l'enfant (McAllister and Gnauck 1999) ou de l'adulte (Reynolds and Heffner 2005). En revanche, de telles recommandations n'existent pas chez le nouveau-né et ce n'est qu'en 2010 que l'American Academy of Pediatrics a publié des conseils aux cliniciens concernant la prémédication avant intubation (Kumar, Denson et al. 2010). Cette publication classe les médicaments disponibles en « préférables », « acceptables » ou « non recommandés » pour l'intubation non urgente du nouveau-né. Néanmoins, les critères de définition d'urgence laissent une part à l'interprétation et il ne se dégage pas de consensus clair sur une séquence d'induction rapide, comme cela existe dans les autres classes d'âge.

Le nouveau-né présente en effet de nombreuses particularités qui ne permettent pas de lui transposer simplement des connaissances obtenues chez l'enfant plus âgé ou chez l'adulte. Les nouveau-nés sont à une phase très précoce de leur développement, d'autant plus qu'ils sont nés prématurément. Cet état a des conséquences sur le type de pathologies auxquelles ils sont exposés, sur la nature des médicaments à utiliser, sur les doses de médicament à

utiliser et sur les effets secondaires éventuels de ces médicaments. Les aspects neurobiologiques de la douleur et de son traitement chez le nouveau-né ont fait l'objet d'une revue de la littérature très complète qui reflète bien la complexité du problème (Fitzgerald and Walker 2009).

En clinique, il en découle une grande hétérogénéité des pratiques. L'administration d'une prémédication avant intubation est loin d'être systématique dans certains pays, notamment en France (Simon, Trifa et al. 2004), alors qu'elle est très courante dans bien des pays anglo-saxons (Hancock, Newell et al. 2000; Kelleher, Mallya et al. 2009; Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011). Lorsqu'une prémédication est utilisée, elle varie fréquemment selon les pays et selon les services au sein d'un même pays (Hancock, Newell et al. 2000; Simon, Trifa et al. 2004). Il est intéressant d'observer que même lorsqu'une prémédication est utilisée, le choix du médicament ne repose pas nécessairement sur des données de la littérature, comme en témoignent la popularité de la morphine au Royaume Uni (Kelleher, Mallya et al. 2009) ou du midazolam en France (Simon, Trifa et al. 2004). Il a en effet été montré que la morphine n'offrait pas de bénéfice en termes de tolérance et de chances de succès d'intubation par rapport au placebo comme prémédication avant l'intubation (Lemyre, Doucette et al. 2004) et que le midazolam pouvait être dangereux pour les nouveau-nés (Anand, Barton et al. 1999; Attardi, Paul et al. 2000). Ces pratiques témoignent de la difficulté d'instaurer en pratique courante les résultats des travaux de recherche et posent la question des barrières éventuelles.

Le recours à une prémédication avant l'intubation des nouveau-nés justifie donc d'être étudié sous plusieurs aspects :

- Quels sont les facteurs explicatifs d'un recours ou non à une prémédication pour l'intubation des nouveau-nés ?
- Peut-on identifier des barrières, liées au contexte ou au patient, associées aux bonnes – ou aux mauvaises – pratiques ?
- Les connaissances médicales dans ce domaine étant encore insuffisantes, quels schémas d'induction peuvent être proposés chez le nouveau-né ?

L'épidémiologie clinique apporte les outils nécessaires pour tenter de répondre à ces questions. En effet, l'observation des pratiques réelles au lit du malade dans un contexte de pratique courante permet d'analyser objectivement les comportements et leurs conséquences.

Cette approche a pour finalité d'offrir au clinicien la meilleure estimation de la balance bénéfice/risque dans une situation donnée, en assurant au nouveau-né les meilleures conditions d'intubation.

Après un rappel historique et scientifique des connaissances actuelles sur l'intubation néonatale et sa prémédication, cette thèse présentera deux articles originaux sur ce thème. Le premier analyse les pratiques observées au lit du patient dans le cadre de l'étude EPIPPAIN et cherche à identifier les déterminants de ces pratiques.

Le deuxième rapporte l'expérience clinique d'un protocole d'anesthésie avant intubation dans un centre de niveau III, chez des nouveau-nés grands prématurés particulièrement exposés aux risques d'échec ou de mauvaise tolérance de la procédure.

La synthèse des résultats obtenus permettra d'ouvrir des perspectives sur les directions à prendre dans ce domaine, tant pour la promotion des bonnes pratiques que pour l'accroissement des connaissances médicales solides.

## ETAT DE L'ART

### Brève histoire de l'intubation néonatale

Si la trachéotomie fût décrite dès 3600 avant Jésus-Christ dans l'Egypte ancienne (Pahor 1992), l'abord non chirurgical de la trachée (intubation) ne vit le jour qu'au 18<sup>ème</sup> siècle. C'est en effet en 1788 que le chirurgien Anglais Charles Kite fut récompensé pour son essai sur « La récupération du sujet apparemment mort », dans lequel était décrite l'utilisation chez l'adulte d'un tube courbe introduit à travers la glotte via la bouche ou le nez et permettant l'insufflation d'air dans les poumons (Kite 1788). Son application chez le nouveau-né fut décrite 10 ans plus tard par l'obstétricien Paul Scheel, à Copenhague, pour faciliter l'aspiration des sécrétions bronchiques et l'insufflation d'air dans les poumons (Obladen 2009). La diffusion de l'intubation néonatale à des fins de réanimation est toutefois attribuée au médecin et chimiste Français François Chaussier, qui décrit sa technique en 1806 lors de la distribution des capacités aux élèves sage-femme de la Maternité de Paris en ces termes :

« Il faut trouver le moyen de faire parvenir l'air dans les poumons par l'ouverture naturelle de manière qu'il ne pût refluer ni par l'œsophage pour s'introduire dans l'estomac, ni par les fosses nasales pour s'échapper au dehors. L'instrument que nous présentons et que nous nommons sonde du larynx ou Tube laryngien nous paraît remplir toutes les conditions exigées. La construction est simple, l'usage peu difficile » (Stofft 1997).

Entre 1940 et 1960, le matériel et les techniques d'intubation trachéales chez le nouveau-né se sont instaurées pour rester globalement identiques aux pratiques actuelles (Doherty, Froom et al. 2009). Plus récemment des techniques de vidéolaryngoscopie voient le jour, mais leur utilisation chez le nouveau-né reste restreinte (Vanderhal, Berci et al. 2009).

## **Effets de l'intubation vigile**

### **Effets hémodynamiques**

L'utilisation fréquente d'un vagolytique dans les études rend difficile l'interprétation des modifications de fréquence cardiaque lors de l'intubation vigile (Friesen, Honda et al. 1987; Stow, McLeod et al. 1988; Millar and Bissonnette 1994). Les études réalisées chez des nouveau-nés à terme ont donné des résultats contradictoires : bradycardie (Kelly and Finer 1984) ou absence de modification (Charlton and Greenhough 1988).

Les effets sur la pression artérielle sont aussi sujet à controverse : bien qu'une majorité d'études ait objectivé une augmentation transitoire de la pression artérielle (Kelly and Finer 1984; Friesen, Honda et al. 1987; Millar and Bissonnette 1994), une étude n'a pas retrouvé de changement significatif de ce paramètre (Charlton and Greenhough 1988). Enfin, la conséquence clinique éventuelle des modifications de ces paramètres physiologiques reste à établir. Une étude ancienne a suggéré une association entre variations brutales de la pression artérielle et la survenue d'hémorragies intra-ventriculaires (McDonald, Koops et al. 1984), mais aucun lien causal solide n'a été établi. Par ailleurs, les mécanismes physiopathologiques des hémorragies intra-ventriculaires sont complexes (Ballabh 2010) et l'interprétation de la pression artérielle est particulièrement difficile chez le prématuré (Barrington 2013).

### **Effets respiratoires**

L'exploration de la mécanique respiratoire est techniquement limitée chez le nouveau-né, *a fortiori* lors de l'intubation. Dans une petite série (n=10), Marshall *et al.* ont rapporté des apnées, une obstruction du flux dans les voies aériennes et une diminution de la saturation en oxygène lors de la laryngoscopie (Marshall, Deeder et al. 1984). Les désaturations constituent l'événement indésirable le plus fréquemment décrit lors de l'intubation néonatale, indépendamment de l'utilisation d'une prémédication ou non (Barrington, Finer et al. 1989; Bhutata, Sahni et al. 2000; Lemyre, Doucette et al. 2004). Bien que les définitions des désaturations soient variables selon les études, elles sont en général observées dans au moins 50% des cas (Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Roberts, Leone et al. 2006; Ghanta, Abdel-Latif et al. 2007; Lemyre, Cheng et al. 2009). En outre, l'apparition

d'une désaturation lors de l'apnée est d'autant plus rapide que les enfants sont jeunes (Patel, Lenczyk et al. 1994). Cette notion incite à réaliser une pré-oxygénation efficace avant l'intubation et à réduire au maximum la durée d'arrêt de la ventilation. Il n'existe pas à ce jour de consensus sur la durée nécessaire de pré-oxygénation (Morrison, Collier et al. 1998), mais certains rapportent l'utilisation d'une FiO<sub>2</sub> à 100% (Lemyre, Cheng et al. 2009; Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011), même pour des enfants prématurés chez qui existe une toxicité potentielle de l'oxygène (Tin and Gupta 2007).

## **Effets neurologiques**

### **Pression intracrânienne**

L'augmentation de la pression intracrânienne est constante lors de l'intubation vigile des nouveau-nés (Raju, Vidyasagar et al. 1980; Kelly and Finer 1984; Friesen, Honda et al. 1987; Stow, McLeod et al. 1988; Millar and Bissonnette 1994). Le lien entre hypertension intracrânienne et hémorragie intra-ventriculaire a été évoqué dans des études anciennes (Donn and Philip 1978; McDonald, Koops et al. 1984), mais les mécanismes impliqués dans la genèse de ces lésions cérébrales sont multiples et complexes.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l'augmentation de la pression intracrânienne durant l'intubation : les mouvements de lutte, l'hypoxie, l'hypercapnie, l'augmentation du débit sanguin cérébral, la gêne au retour veineux liée à l'augmentation de la pression intra-thoracique ou l'hyper-extension de la tête. Certains de ces phénomènes peuvent être évités par une anesthésie ou une paralysie de l'enfant, sans toutefois normaliser complètement la pression intracrânienne (Kelly and Finer 1984; Stow, McLeod et al. 1988).

### **Douleur**

Les voies anatomiques de la douleur sont fonctionnelles dès la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation et les prématurés ont un seuil de sensation douloureuse plus bas que les nouveau-nés à terme (Fitzgerald and Walker 2009). L'évaluation de la douleur chez le nouveau-né est néanmoins particulièrement difficile. La plupart des échelles de douleur aiguë comportent des expressions du visage, difficilement évaluables durant la laryngoscopie. Toutefois, deux études parues en 2013 et 2014 ont permis de montrer une diminution significative de scores douloureux chez des nouveau-nés intubés en salle de naissance (Barois and Tourneux 2013;

Baleine, Milesi et al. 2014). Les autres manifestations physiologiques telles que la bradycardie, la désaturation, les modifications de la pression artérielle peuvent aussi être dues à l'intubation elle-même sans refléter nécessairement une sensation douloureuse. Chez l'adulte paralysé et non sédaté, la laryngoscopie est une expérience souvent douloureuse, toujours inconfortable et fréquemment angoissante (Topulos, Lansing et al. 1993). Il apparaît donc aujourd'hui contraire aux règles de l'éthique de réaliser une intubation non urgente sans analgésie ou sédation chez un nouveau-né. Cette position est régulièrement confirmée par différents groupes d'experts (Anand 2001; Kumar, Denson et al. 2010).

### **Médicaments utilisés pour la prémédication avant intubation néonatale**

L'utilisation de thérapeutiques médicamenteuses implique l'utilisation de doses appropriées, efficaces et non toxiques. La détermination de ces posologies est particulièrement délicate chez le nouveau-né, du fait d'une très grande variabilité interindividuelle à laquelle s'ajoutent les différents stades maturatifs du nouveau-né en fonction de son terme, de son âge post-natal, des pathologies et traitements associés (Fitzgerald and Walker 2009). La majorité des traitements utilisés chez le nouveau-né le sont hors AMM et les données pharmacologiques font cruellement défaut dans cette population. Il est donc presque impossible de définir une dose unique adéquate pour tous les nouveau-nés. Lorsque la nature de la molécule le permet, une titration semble être le moyen le plus adapté pour atteindre la dose efficace (Shah and Shah 2011; Barois and Tourneux 2013). Le **tableau 1** (p. 19) propose des doses habituellement recommandées ou décrites dans la littérature. Ces doses sont communiquées à titre indicatif et peuvent être adaptées en fonction du contexte, de leur efficacité et de leur tolérance.

Enfin, le débat sur la signification en clinique humaine des toxicités observées en expérimentation animale est encore d'actualité (Loepke, McGowan et al. 2008; Durrmeyer, Vutskits et al. 2010), mais les données cliniques existantes sur le développement ultérieur sont rassurantes sur la toxicité potentielle des analgésiques courants (MacGregor, Evans et al. 1998; Roze, Denizot et al. 2008; de Graaf, van Lingen et al. 2011) et inquiétantes sur l'effet délétère de la douleur (Grunau, Whitfield et al. 2009).

## **Vagolytiques**

Les vagolytiques constituent la classe thérapeutique la plus fréquemment et la plus anciennement rapportée en prémédication à l'intubation néonatale. Son usage historique a persisté, malgré l'absence de preuve scientifique de haut grade justifiant son utilisation. L'atropine diminue la variabilité de la fréquence cardiaque lors de l'intubation de nouveau-nés (Kelly and Finer 1984; Andriessen, Janssen et al. 2004), outre ses effets chronotropes positifs connus. Une étude observationnelle plus récente a étudié l'association entre atropine à l'induction et mortalité hospitalière (Jones, Peters et al. 2013). Elle ne montre pas d'effet de l'atropine lors de l'intubation sur la mortalité hospitalière chez le nouveau-né, alors qu'elle semble associée à une moindre mortalité chez les enfants âgés de plus de 28 jours. L'usage de l'atropine est répandu et aucune toxicité sévère certaine n'a été rapportée à ce jour en dehors d'un cas de convulsion néonatale postopératoire après administration d'une dose cumulée d'atropine de 90 µg/kg (Dempsey, Al Hazzani et al. 2006). L'utilisation de vagolytiques en pratique ne peut donc être ni encouragée, ni découragée et nécessite d'être évaluée par des essais prospectifs (Kumar, Denson et al. 2010; Jones, Dauger et al. 2012).

## **Morphiniques**

Les morphiniques représentent la classe médicamenteuse psychotrope la mieux étudiée et la plus souvent utilisée en prémédication dans les enquêtes les plus récentes (Walter-Nicolet, Flamant et al. 2007; Kelleher, Mallya et al. 2009; Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011).

### *Morphine*

La morphine est l'opiacé le plus fréquemment utilisé dans certains pays (Kelleher, Mallya et al. 2009; Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011), bien que ses propriétés pharmacologiques n'en fassent probablement pas la molécule la plus appropriée. En effet, le délai d'action de la morphine est d'au moins 5 minutes et le maximum d'efficacité est observé 15 minutes après l'injection (Kumar, Denson et al. 2010). De tels délais semblent inappropriés pour la réalisation d'un geste urgent et idéalement bref. Dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo, la morphine (200 µg/kg) n'a pas démontré d'intérêt quant à la durée de l'intubation ou la stabilité des paramètres physiologiques (Lemyre, Doucette et al. 2004). L'association morphine-succinylcholine (curare) a permis de diminuer le nombre de tentatives nécessaires, sans diminuer le nombre de désaturations dans un essai ouvert,



randomisé contre placebo (Oei, Hari et al. 2002). Il est impossible de distinguer l'effet de la morphine de celui du curare dans cette dernière étude. Enfin, l'association morphine-atropine offrait de moins bonnes conditions d'intubation que l'association rémifentanyl, glycopyrrolate, succinylcholine et thiopental dans un essai randomisé récent (Norman, Wikstrom et al. 2011). Cependant la comparaison d'une association morphine-vagolytique à une association morphinique de synthèse-vagolytique-curare-barbiturique peut sembler déséquilibrée.

### *Fentanyl*

Le fentanyl a un effet analgésique 80 à 100 fois supérieur à celui de la morphine (Inturrisi 2002). Il possède une plus grande rapidité d'action que la morphine et ses tolérances hémodynamique (Hamon, Hascoet et al. 1996) et respiratoire (Irazuzta, Pascucci et al. 1993) semblent bonnes chez le nouveau-né. Trois études observationnelles en association à un curare ont rapporté un bon taux de succès de la première tentative d'intubation (58% à 77%)(Barrington and Byrne 1998; Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009). Dans un essai randomisé comparant fentanyl *versus* fentanyl-mivacurium (curare), les désaturations étaient moins fréquentes et l'intubation plus rapide dans le groupe fentanyl-mivacurium (Roberts, Leone et al. 2006). Un essai randomisé en double aveugle comparant atropine-fentanyl-succinylcholine *versus* atropine-rémifentanyl a montré une meilleure tolérance de l'association atropine-fentanyl-succinylcholine du fait d'une moindre fréquence de rigidité thoracique par rapport à l'autre association (Choong, AlFaleh et al. 2010).

### *Sufentanil, alfentanil et rémifentanyl*

Plusieurs dérivés du fentanyl existent : alfentanil, sufentanil, rémifentanyl qui ont tous un délai d'action quasi-immédiat et une durée d'action plus brève que le fentanyl (Wilhelm and Kreuer 2008). Cet effet bref est donc potentiellement intéressant pour permettre une extubation très précoce (méthode InSurE : intubation-surfactant-extubation). Peu de données sont cependant disponibles. L'alfentanil a été utilisé chez 10 nouveau-nés en association à du glycopyrrolate et de la succinylcholine (Pokela and Koivisto 1994). Les désaturations étaient fréquentes. Le sufentanil est un morphinique 5 à 10 fois plus puissant que le fentanyl. Le sufentanil est couramment utilisé en France (Bissuel, Deguines et al. 2013; Jones, Peters et al. 2013) bien qu'aucune étude n'ait été publiée à ce jour sur son utilisation comme prémédication à l'intubation. Il existe quelques données sur son utilisation

en administration continue chez le nouveau-né (Seguin, Erenberg et al. 1994; Nguyen The Tich, Vecchierini et al. 2003). Le rémifentanil présente l'avantage d'une élimination par les estérases plasmatiques et tissulaires qui rendent son métabolisme indépendant des fonctions rénales et hépatiques, contrairement aux autres opiacés (Penido, Garra et al. 2010). Plusieurs petites séries donnent des résultats prometteurs pour l'utilisation du rémifentanil en prémédication avant l'intubation (Pereira e Silva, Gomez et al. 2007; Welzing, Kribs et al. 2009; Choong, AlFaleh et al. 2010). Cependant, la détermination d'une dose efficace et bien tolérée de rémifentanil est souvent difficile en pratique (Choong, AlFaleh et al. 2010; Hume-Smith, McCormack et al. 2010). Un essai randomisé de non-infériorité récent a montré, à l'aide d'une échelle de qualité validée, des conditions d'intubation comparables peu satisfaisantes (> 30% jugées mauvaises) entre rémifentanil et morphine-midazolam (Avino, Zhang et al. 2014). Dans le groupe rémifentanil, les scores de douleur étaient d'ailleurs significativement plus élevés.

**Tableau 1 : Posologies proposées pour les différentes classes médicamenteuses disponibles en prémédication pour l'intubation du nouveau-né (d'après (Kumar, Denson et al. 2010) et (Durrmeyer, Vutskits et al. 2010))**

Médicament	Précautions d'emploi	Délai d'action	Durée d'action	< 28 SA	28 à 32 SA	> 32 SA
Morphiniques						
Morphine	Peu adapté (pic d'action long)	5-15 min	3-5h	20-50 µg/kg	50-100 µg/kg	100-200 µg/kg
Fentanyl	Injection ≥ 1 min	Immédiat	30-60 min	2-3 µg/kg	3-4 µg/kg	4-5 µg/kg
Sufentanil *	Injection ≥ 1 min	immédiat	15-20 min	0,1 µg/kg	0,1-0,2 µg/kg	0,2 µg/kg
Rémifentanyl	Injection ≥ 1 min	Immédiat	3-10 min	1-3 µg/kg		
Anesthésiques / sédatifs						
Midazolam	Ne pas utiliser sans analgésique	1-5 min	20-30 min	Non recommandé		50-200 µg/kg
Propofol	Risque d'hypotension	30 sec	3-10 min	1 mg/kg	1-2,5 mg/kg Titration : paliers de 1mg/kg	2,5-5 mg/kg Titration : paliers de 1mg/kg
Thiopental	Risque d'hypotension si- fentanyl ou midazolam	30-60 sec	5-30 min	Non étudié		1-4 mg/kg
Kétamine *	Pas étudié pour l'intubation	30 sec	5-10 min	0,5-1 mg/kg	1-3 mg/kg	3 mg/kg
Curares						
Succinylcholine	Pas de ré- injection CI si hyperkaliémie	30-60 sec	4-6 min	1-2 mg/kg	2 mg/kg	2-3 mg/kg
Atracurium	Antagoniste : neostigmine	1-2 min	15-30 min	0,3 mg/kg		0,3-0,5 mg/kg
Mivacurium *	Antagoniste : neostigmine	1,5-2 min	15-30 min	0,2 mg/kg		
Rocuronium *	Antagoniste : neostigmine	1-2 min	20-30 min	Expérience limitée		0,5 mg/kg

\* : Données limitées

## **Sédatifs/Anesthésiques**

Bien que les sédatifs n'aient pas d'action directe sur les récepteurs impliqués dans la douleur, il semble qu'ils aient une efficacité clinique lors de procédures courtes et peu invasives comme l'intubation. Leur utilisation dans ce contexte apparaît donc comme justifiée.

### *Midazolam*

Le midazolam est fréquemment utilisé en France (Simon, Trifa et al. 2004). Le seul essai randomisé contenant un groupe recevant du midazolam seul a été interrompu prématurément en raison d'un trop grand nombre d'arrêts cardiaques dans ce groupe (Attardi, Paul et al. 2000). Toutefois, il a depuis été utilisé en association à du rémifentanyl ou de la morphine (Pereira e Silva, Gomez et al. 2007; Avino, Zhang et al. 2014) avec une bonne tolérance mais des conditions d'intubation variables selon les études. En salle de naissance, son utilisation par voie nasale trans-muqueuse a permis d'observer une qualité de sédation satisfaisante chez 68% des nouveau-nés étudiés (Baleine, Milesi et al. 2014). Il existe néanmoins des inquiétudes concernant ses effets hémodynamiques, cérébraux et toxiques du fait de son association à l'alcool benzylique (Jacqz-Aigrain, Daoud et al. 1994; Anand, Barton et al. 1999; Kumar, Denson et al. 2010).

### *Thiopental*

Le thiopental est un barbiturique habituellement utilisé chez le nouveau-né à visée anti-comitiale. Utilisé en prémédication avant l'intubation, il permet une meilleure stabilité de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la pression intracrânienne et une plus grande rapidité d'intubation qu'en l'absence de prémédication (Millar and Bissonnette 1994; Bhutada, Sahni et al. 2000). Il a été rapporté associé à divers morphiniques et à des curares avec de bonnes conditions d'intubation sur de petites séries (Meakin, Shaw et al. 1988; Millar and Bissonnette 1994; Norman, Wikstrom et al. 2011). Il n'est bien entendu pas possible de distinguer l'effet du thiopental de celui des médicaments associés dans ces études.

### *Propofol*

Le propofol présente l'avantage d'un délai d'action extrêmement rapide, d'une durée d'action brève et du possible maintien de mouvements respiratoires, contrairement aux

curares. Son utilisation s'est développée ces dernières années chez le nouveau-né, alors qu'il est depuis longtemps utilisé chez le nourrisson et le grand enfant pour des procédures courtes avec un bon profil de sécurité (Vespasiano, Finkelstein et al. 2007). Le seul essai randomisé publié chez le nouveau-né l'a comparé à l'association morphine-succinylcholine et a retrouvé des hypoxies moins profondes, des intubations plus rapides et moins de traumatismes des voies aériennes supérieures dans le groupe propofol (Ghanta, Abdel-Latif et al. 2007). La pression artérielle était comparable entre les deux groupes alors que trois autres études observationnelles ont montré une chute significative et transitoire de la pression artérielle chez les nouveau-nés prématurés (Papoff, Mancuso et al. 2008; Welzing, Kribs et al. 2010; Simons, van der Lee et al. 2013). Ce phénomène d'hypotension est connu dans les autres classes d'âge et ne semble pas nécessairement associé à une baisse du débit cardiaque (Claeys, Gepts et al. 1988) ou de l'oxygénation cérébrale (Vanderhaegen, Naulaers et al. 2010). Il convient néanmoins de réserver cette molécule aux enfants indemnes de troubles hémodynamiques.

La question de la posologie adéquate n'est pas résolue et une méta-analyse récente propose une détermination de la dose efficace par titration (bolus successifs de 1 mg/kg) (Shah and Shah 2011).

### *Kétamine*

Cet anesthésique d'action rapide et brève agit par inhibition des récepteurs NMDA. Son utilisation pour la pose de cathéters centraux a montré une bonne tolérance hémodynamique (Betremieux, Carre et al. 1993) mais ses effets en prévention de la douleur liée aux aspirations trachéales sont peu concluants (Saarenmaa, Neuvonen et al. 2001). Récemment, une étude observationnelle a montré la faisabilité de l'administration de kétamine en association à l'atropine avant intubation néonatale en salle de naissance (Barois and Tourneux 2013). La titration par paliers de 1 mg/kg de kétamine semble avoir diminué les signes de douleur observés, sans effet indésirable retrouvé. D'autres études sont nécessaires avant de recommander l'usage courant de cette molécule. C'est sans doute pour cette raison que la kétamine ne figurait plus au sein des prémédications jugées acceptables par l'Académie Américaine de Pédiatrie en 2010 (Kumar, Denson et al. 2010), alors qu'elle était proposée par un groupe international d'experts en 2001 (Anand 2001).

## **Curares**

Bien que leur utilisation soit peu répandue chez le nouveau-né en France (Simon, Trifa et al. 2004; Carbajal, Rousset et al. 2008; Jones, Peters et al. 2013), les agents paralysants sont courants dans la littérature anglo-saxonne. Deux essais randomisés ont montré l'intérêt d'associer un curare à un morphinique d'action rapide afin d'accroître les chances de succès d'intubation (Roberts, Leone et al. 2006; Feltman, Weiss et al. 2011). Par ailleurs l'association fentanyl-succinylcholine a entraîné moins de rigidités thoraciques que l'utilisation du rémifentanyl seul (Choong, AlFaleh et al. 2010). Enfin, une méta-analyse récente comparant analgésie-paralysie à analgésie seule a montré une diminution significative du nombre de tentatives et des épisodes d'hypoxie dans le groupe analgésie-paralysie (poster congrès PAS : (Tagin and McMillan 2011)).

Ces constatations semblent favoriser l'utilisation d'un curare lorsqu'un morphinique d'action rapide est administré (Duncan, Zurick et al. 2001). Toutefois, cette association systématique n'est pas recommandée par tous les experts (Kumar, Denson et al. 2010).

### *Succinylcholine ou suxamethonium*

Un essai a montré que même sans analgésie associée (pratique à proscrire), la succinylcholine facilitait l'intubation (Barrington, Finer et al. 1989). Elle a depuis été utilisée en combinaison à différents opiacés avec une bonne tolérance et une bonne efficacité (Oei, Hari et al. 2002; Ghanta, Abdel-Latif et al. 2007; Lemyre, Cheng et al. 2009; Choong, AlFaleh et al. 2010). Toutefois, le caractère dépolarisant de ce curare rend inefficace une ré-administration en cas de paralysie insuffisante.

### *Atracurium*

Ce curare non-dépolarisant présente l'avantage d'une action relativement courte, mais plus longue que celle de la succinylcholine. Il est utilisé de façon routinière au Royaume-Uni (Nightingale 1986; Meakin, Shaw et al. 1988), avec un bon profil de tolérance même si de rares accidents ont été décrits (Clarkson, Choonara et al. 2001).

### *Mivacurium*

Deux études ont montré l'intérêt du mivacurium (curare non-dépolarisant) associé au fentanyl pour faciliter l'intubation, l'une en comparaison au fentanyl seul (Roberts, Leone et al. 2006), l'autre chez des opérateurs « juniors » (Dempsey, Al Hazzani et al. 2006). L'arrêt de

sa commercialisation aux USA en raison d'un risque plus élevé d'hyperréactivité bronchique en anesthésie adulte, n'a sans doute pas permis de poursuivre les études sur cette molécule.

### *Rocuronium*

Cet autre curare non-dépolarisant a un délai d'action rapide de 30 à 60 secondes, mais une durée d'action plus longue que l'atracurium et le mivacurium. Il a offert de bonnes conditions d'intubation dans une série (Rapp, Altenmueller et al. 2004) et un essai randomisé de faible effectif (Feltman, Weiss et al. 2011).

## **Variabilité des pratiques**

### **Brève histoire de l'analgésie néonatale**

L'histoire de la prise en charge de la douleur chez le nouveau-né est récente (McGrath 2011). Ce n'est qu'au milieu des années 1980, et suite aux travaux fondateurs d'Anand (Anand, Brown et al. 1985; Anand, Sippell et al. 1987) et à la médiatisation d'histoires individuelles portées par des parents (Lawson 1986), que le dogme de l'absence de douleur chez le nouveau-né a été remis en question. Si les travaux scientifiques ont permis des avancées, c'est l'élargissement du débat à l'échelle de la société qui ont permis le changement d'état d'esprit des médecins vis-à-vis de la douleur néonatale (McGrath and Unruh 2002). Malgré cette prise de conscience, la fréquence des gestes douloureux et inconfortables infligés aux nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale ou pédiatrique reste très élevée (Carbajal, Rousset et al. 2008).

### **Spécificités de l'intubation néonatale**

L'intubation trachéale, dont les indications tendent actuellement à diminuer au profit des méthodes de ventilation non invasives, reste un des piliers de la réanimation néonatale. Le taux d'échec lors de la première tentative est élevé chez le nouveau-né, tant en salle de naissance (38% d'après (O'Donnell, Kamlin et al. 2006)) qu'en service de réanimation (56% d'après (Haubner, Barry et al. 2013)). L'expérience de l'opérateur influence beaucoup les chances de réussite (Barrington and Byrne 1998; O'Donnell, Kamlin et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009; Haubner, Barry et al. 2013). Plusieurs études ont montré que

l'administration d'une prémédication augmentait les chances de réussite, en particulier avec l'utilisation d'un curare (Oei, Hari et al. 2002; Dempsey, Al Hazzani et al. 2006).

Ce geste est considéré comme particulièrement douloureux par les soignants mais il est paradoxalement l'un de ceux pour lesquels une anesthésie ou une sédation ne sont pas systématiquement prescrits (Porter, Wolf et al. 1997).

### **Etat actuel des pratiques**

Plusieurs recommandations successives de sociétés savantes Nord-Américaines ont insisté sur l'importance de la prise en charge de la douleur chez le nouveau-né au cours des années 90 et 2000 (Bell 1994; 2000; Anand 2001; Batton, Barrington et al. 2006), en particulier concernant la prémédication avant intubation trachéale. Néanmoins, les pratiques dans ce domaine restent très hétérogènes, tant à une échelle internationale que nationale (Hancock, Newell et al. 2000; Whyte, Birrell et al. 2000; Sarkar, Schumacher et al. 2006; Walter-Nicolet, Flamant et al. 2007).

#### *Approche anesthésique*

Les situations d'intubation en anesthésie sont en général programmées et dans un contexte non urgent. Les anesthésistes pédiatriques prenant en charge des nouveau-nés furent les premiers à modifier leurs pratiques analgésiques au cours des années 90. En effet, en 1988, 80% des anesthésistes pédiatriques Britanniques déclaraient utiliser un morphinique « jamais » ou « rarement » lors de l'anesthésie chirurgicale lourde néonatale (Purcell-Jones, Dormon et al. 1988). Ils n'étaient plus que 9% en 1995 (de Lima, Lloyd-Thomas et al. 1996). Les premiers travaux récusant l'intubation vigile avant une chirurgie furent conduits dans les années 80 et 90 par des équipes d'anesthésistes (Veyckemans, Matta et al. 1985; Friesen, Honda et al. 1987; Millar and Bissonnette 1994). La première revue de la littérature déconseillant l'intubation vigile fût publiée dans la revue *Paediatric Anaesthesia* en 2001 (Duncan, Zurick et al. 2001).

#### *Approche pédiatrique*

La préoccupation principale des Néonatalogistes concernant l'intubation est la situation d'urgence, essentiellement liée à une détresse respiratoire. Les recommandations



européennes les plus récentes (2013) stipulent que l'administration d'une sédation avant l'intubation élective doit être discutée, mais qu'il existe encore une controverse à ce sujet (Sweet, Carnielli et al. 2013). Les techniques d'intubation brève pour administration de surfactant avec extubation rapide (technique INSURE pour « INTubation, SURfactant, Extubation ») se sont développées ces dernières années. L'utilisation d'une sédation/analgésie pour l'intubation est rarement renseignée dans ces études. En effet, une revue récente de la littérature à ce propos a retrouvé que sur 36 études décrivant la technique, 2 ne comprenaient clairement aucune prémédication (intubation vigile) et 17 ne donnaient aucune information sur la nature de la prémédication (de Kort, Reiss et al. 2013). Parmi les 12 études finalement incluses dans cette revue, 5 comprenaient la morphine dans leurs prémédications bien que cette molécule ne semble adaptée ni pour l'intubation (Lemyre, Doucette et al. 2004; Kumar, Denson et al. 2010), ni pour la technique INSURE (durée d'action trop longue et risque d'apnée) (de Kort, Reiss et al. 2013).

Des techniques d'administration de surfactant dites « moins invasives » (« less invasive surfactant administration ») se développent actuellement. Elles consistent à remplacer la sonde trachéale par une sonde plus fine afin d'administrer le surfactant par voie intra-trachéale, tout en maintenant une ventilation non-invasive par pression respiratoire positive (CPAP) (Kribs, Pillekamp et al. 2007; Kribs, Vierzig et al. 2008; Dargaville, Aiyappan et al. 2011; Gopel, Kribs et al. 2011; Kanmaz, Erdeve et al. 2013; Klebermass-Schrehof, Wald et al. 2013). L'efficacité de cette technique repose sur le maintien d'une ventilation spontanée lors de l'instillation du surfactant. Ainsi dans plusieurs de ces études, l'instillation est faite après une laryngoscopie réalisée sans aucune sédation ou analgésie (Dargaville, Aiyappan et al. 2011; Kanmaz, Erdeve et al. 2013). Or la laryngoscopie est douloureuse en elle-même et a des effets physiologiques délétères. Il est surprenant qu'un seul commentaire à ce sujet ait été publié à ce jour (voir e-letter [http://fn.bmj.com/content/98/2/F122.full.html/reply#fetalneonatal\\_el\\_13256](http://fn.bmj.com/content/98/2/F122.full.html/reply#fetalneonatal_el_13256) en réponse à l'article de Dargaville et al. (Dargaville, Aiyappan et al. 2011)).

En résumé, l'ensemble des données disponibles montre que les pratiques actuelles sont très hétérogènes et que la balance bénéfice/risque des médicaments potentiellement utilisables en prémédication à l'intubation reste très difficile à évaluer chez le nouveau-né. Ces deux constats sont probablement liés entre eux : en l'absence de consensus, il semble logique que chaque clinicien adopte une attitude plus fondée sur son expérience ou ses croyances que

sur l'évidence. Il paraît donc essentiel d'explorer les pratiques en les comparant aux données actuelles de la littérature. De plus, l'évaluation objective d'une prémédication établie en conjuguant les données publiées (association morphinique d'action rapide et curare) et les habitudes nationales (usage fréquent du sufentanil) pourrait aider à une amélioration des pratiques en France.

## RESULTATS

### **Premédication for neonatal endotracheal intubation: results from the EIPPAIN study**

Cette étude constitue le premier article de cette thèse. Il s'agit d'une étude descriptive des pratiques observées dans 13 centres de réanimation néonatale et pédiatrique de la région parisienne concernant la prémédication avant intubation des nouveau-nés. Les données sont issues de l'enquête EIPPAIN menée en 2005-2006 décrivant tous les gestes douloureux ou inconfortables subis par les nouveau-nés hospitalisés en réanimation dans les centres participant. Le recueil de ces gestes et des traitements éventuellement associés était réalisé en temps réel, au lit du patient, par les soignants.

Il ressort de cette étude que le taux de prémédication avant intubation n'était que de 56% pour les 91 intubations analysées. Les natures des traitements utilisés étaient très diverses (13 protocoles différents recensés pour 51 prémédications). En outre, ces traitements correspondaient rarement aux recommandations récentes ou aux connaissances publiées dans le domaine. A ce titre 43% des protocoles utilisés n'étaient pas décrits dans la littérature.

Aucun facteur lié aux patients ni aux caractéristiques de chaque centre n'était significativement associé au fait de recourir à une prémédication. Toutefois, la différence des taux de prémédication entre les centres était significative.

Les limites de cette étude sont liées au caractère rétrospectif de l'analyse et à son manque de puissance. En effet, ni le degré d'urgence de l'intubation, ni l'expérience de l'opérateur n'étaient connus.

Enfin, les résultats ne sont pas extrapolables à d'autres pays, mais ils reflètent probablement l'état des pratiques réelles en France.

L'étude EIPPAIN 2 qui s'est déroulé en 2011 s'est efforcé de combler certaines de ces faiblesses en recueillant des informations sur les circonstances d'intubation (degré d'urgence, qualité de la sédation) et sur l'opérateur (expérience préalable).

## **Premedication for neonatal endotracheal intubation: results from the EIPPAIN study**

Authors: Xavier Durrmeyer M.D.<sup>1,2</sup>, Patrick Daoud M.D.<sup>3</sup>, Fabrice Decobert M.D.<sup>2</sup>, Pascal Boileau M.D., PhD<sup>4</sup>, Sylvain Renolleau M.D., PhD<sup>5</sup>, Elodie Zana-Taieb M.D.<sup>6</sup>, Carole Saizou M.D.<sup>7</sup>, Alexandre Lapillonne M.D., PhD<sup>8</sup>, Michèle Granier M.D.<sup>9</sup>, Philippe Durand M.D.<sup>10</sup>, Richard Lenclen† M.D.<sup>11</sup>, Anne Coursol M.D.<sup>12</sup>, Muriel Nicloux M.D.<sup>13</sup>, Laure de Saint Blanquat M.D.<sup>13</sup>, Rebecca Shankland<sup>14</sup>, Pierre-Yves Boëlle M.D., PhD.<sup>15</sup>, Ricardo Carbajal M.D., PhD<sup>1,16</sup>

<sup>1</sup>Inserm U953, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI ; <sup>2</sup> NICU, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil ; <sup>3</sup> NICU, CHI Andre Gregoire, Montreuil ; <sup>4</sup> NICU, Hopital Antoine Beclère, Clamart ; <sup>5</sup> PICU, Hopital Trousseau, Paris ; <sup>6</sup> Université Paris Descartes, NICU, Maternité Port-Royal, AP-HP, Paris ; <sup>7</sup> PICU, Hopital Robert Debré, Paris ; <sup>8</sup> NICU, Hopital Necker, Paris ; <sup>9</sup> NICU, Hopital sud-francilien, Evry ; <sup>10</sup> PICU, Hopital Bicêtre, Kremlin-Bicêtre ; <sup>11</sup> NICU, CHI Poissy-St Germain en Laye, Poissy ; <sup>12</sup> NICU, CH René Dubos, Pontoise ; <sup>13</sup> PICU, Hopital Necker, Paris ; <sup>14</sup> Laboratoire Interuniversitaire de Psychologie, Université Pierre Mendès France, Grenoble ; <sup>15</sup> Inserm U707, Biostatistics Department Hôpital Saint Antoine, Paris ; <sup>16</sup> AP-HP, Hôpital Trousseau, Service des Urgences Pédiatriques, Paris, France

Corresponding author: Xavier DURRMEYER, Neonatal Intensive Care Unit (NICU), Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, 94000 Créteil, France. Phone: - 33 (0) 673.73.20.17. Fax:-33 (0) 1 45 17 54 39.  
Email: [xavier.durrmeyer@chicreteil.fr](mailto:xavier.durrmeyer@chicreteil.fr)

Funding: The Epippain study was supported by grant funds from the Fondation CNP, and the Fondation de France, France.

Competing interests: None

Key words: pain, newborn, intubation, opioids, midazolam, evidence-based practice

## **Abstract**

**Objectives:** To describe the frequency and nature of premedications used prior to neonatal endotracheal intubation. To confront observed practice with current recommendations. To identify risk factors for the absence of premedication.

**Design, Setting and Patients:** Data concerning intubations were collected prospectively at the bedside as part of an observational study collecting around-the-clock data on all painful or stressful procedures performed in neonates during the first 14 days of their admission to 13 tertiary care units in the region of Paris, France between 2005 and 2006.

**Interventions:** Observational study.

**Measurements and Main Results:** Specific premedication prior to endotracheal intubation was assessed. Ninety one intubations carried out on the same number of patients were analysed. The specific premedication rate was 56% and included mostly opioids (67%) and midazolam (53%). When compared to recent guidance from the American Academy of Pediatrics, used premedications could be classified as "preferred" (12%), "acceptable" (18%), "not recommended" (27%) or "not described" (43%). In univariate analysis, infants without a specific premedication when compared to others were younger at the time of intubation (median age: 0.7 vs 2.0 days), displayed significantly more frequent spontaneous breathing at the time of intubation (31% vs 12%) and a higher percentage of analgesia for all other painful procedures (median values : 16% vs 6%). In multivariate analysis, no factor remained statistically significant.

**Conclusions:** Premedication use prior to neonatal intubation was not systematically used and when used it was most frequently inconsistent with recent recommendations. No patient- or centre-related independent risk factor for the absence of premedication was identified in this study.

## INTRODUCTION :

Endotracheal intubation is a frequent procedure in neonates. Premedication including an analgesic and/or a sedative agent is considered crucial to decrease pain and discomfort (Carbajal, Eble et al. 2007), to facilitate intubation (Bhutada, Sahni et al. 2000; Oei, Hari et al. 2002) and to decrease adverse reactions such as bradycardia (Oei, Hari et al. 2002) or increased intracranial pressure (Stow, McLeod et al. 1988). In older children (McAllister and Gnauck 1999) and adults (Reynolds and Heffner 2005), emergency tracheal intubation is usually performed after adequate anesthesia which frequently includes the combination of a central analgesic, a sedative and a neuromuscular blocker. In neonates, no consensus guidelines exist regarding the optimal drug or drug combination. Recent guidance for the clinician from the American Academy of Pediatrics (AAP) recommends the systematic use of rapid onset premedication except for emergent intubation during resuscitation (Kumar, Denson et al.).

In spite of the need to provide effective sedation and/or analgesia, implementation of a systematic efficient premedication in Neonatal Intensive Care Units is extremely heterogeneous as illustrated by declarative surveys reporting frequencies of systematic premedication ranging from 34% (Sarkar, Schumacher et al. 2006) to 93% (Kelleher, Mallya et al.) in different countries (Hancock, Newell et al. 2000; Whyte, Birrell et al. 2000; Sarkar, Schumacher et al. 2006; Walter-Nicolet, Flamant et al. 2007; Kelleher, Mallya et al. 2009). Unfortunately, declarative surveys do not always provide reliable information and it is possible that an overestimation of premedication use is declared in this type of study. One observational study in France showed that 63% of neonates hospitalised in intensive care units did not receive any premedication prior to intubation (Simon, Trifa et al.). In the United Kingdom a recent observational study conducted in three tertiary neonatal units showed that premedication was used for 94% of intubations (Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011). In this latter study, morphine was the most commonly used drug in spite of its known prolonged action delay (Upton, Semple et al. 1997) and the lack of evidence supporting its superiority to placebo (Lemyre, Doucette et al. 2004). These results suggest a large potential for practice improvement and underline the importance of epidemiological studies describing actual practices and possible gaps between these and knowledge.

In 2005 and 2006, a large regional longitudinal study (EPIPAIN) was conducted in 13 tertiary care centres to collect epidemiological data on neonatal pain (Carbajal, Rousset et al. 2008).

The present study was part of the EIPPAIN study and was carried out in order to (i) describe the frequency and type of premedication used prior to endotracheal intubation, (ii) compare observed premedication practice to current recommendations, and (iii) identify factors associated with the absence of premedication use.

Our hypothesis was that premedication rate would be low and rarely in accordance with published evidence. We also hypothesized that factors associated with the absence of premedication would be similar to those observed for the absence of analgesia for other painful procedures in the EIPPAIN study (Carbajal, Rousset et al. 2008).

## PATIENTS AND METHODS

### Study design

Detailed methods were previously reported (Carbajal, Rousset et al. 2008). The EIPPAIN study (Epidemiology of Procedural Pain in Neonates) was designed as a prospective observational study to collect around-the-clock bedside data on all painful or stressful procedures performed in neonates admitted to the participating units. All 14 tertiary care centres, neonatal intensive care units (NICUs) and pediatric intensive care units (PICUs), in the Paris Region were invited to participate and 13 accepted the invitation. During the first 14 days of admission to the participating units, prospective data were collected on all neonatal procedures causing pain, stress, or discomfort with the corresponding analgesic therapy. Inclusion criterion was neonatal admission to the unit during the recruitment period, including preterm neonates younger than 45 postconceptional weeks and term neonates younger than 28 days. There were no exclusion criteria for these neonates. Demographic data, type, and duration of respiratory support, sedative and analgesic drugs administered concomitantly or right before the procedure, and conditions related to each procedure (type, hour of the day) were collected. We also recorded repeated procedure attempts for procedures requiring more than 1 attempt before successful completion. Intubations were extracted from the initial database for specific analysis. In order to ensure independency between observations, only the first episode of intubation was considered for analysis if multiple intubations were performed in the same infant at different time points.

### Specific premedication definition

Specific premedication was defined by the use of central nervous system depressants through IV or intranasal routes. Non-pharmacological analgesia such as sucrose or comforting measures was not considered as specific analgesia for intubation. Oral or intra-rectal routes were not considered as specific analgesia either because the onset delay related to these routes was considered too long. If an infant was receiving continuous intravenous sedation or analgesia at the time of intubation without additional treatment immediately prior to intubation, that was not considered as specific premedication. Two groups were defined: the group of intubations performed with a specific premedication (Premed group) and the group of intubations performed without any specific premedication (No premed group).

#### Studied variables

The EIPPAIN study showed that the following factors were independently associated with the use of analgesia during a painful procedure (Carbajal, Rousset et al. 2008): gestational age, type of respiratory support, parental presence, type of procedure, surgery, day of admission at the time of procedure, time of the day (day: 7:00 am to 6:59 pm, night: 7:00 pm to 6:59 am), continuous analgesia and clinical risk index for babies (CRIB) score (1993). Another study has shown lower rates of premedication in preterm compared to term neonates (Simon, Trifa et al. 2004). Among factors studied in the EIPPAIN study, we discarded parental presence since no intubation was performed in the presence of parents. We also discarded surgery during hospital stay because it could occur after the intubation procedure in an either expected or unexpected situation and could therefore not be considered as a factor influencing the clinician's decision.

We studied other parameters to further explore possible influence of global pain management at a patient- or centre-level on premedication use:

- For all patients, we calculated the frequency of specific analgesia for all other painful procedures except intubation as a proxy for global analgesia management.
- ICU type (NICU or PICU).
- Centres were divided into two groups, above or below median, according to the frequency of analgesia for all procedures. This variable was created as a proxy for global pain management within a single unit.



- Existing written protocol on premedication for neonatal endotracheal intubation at the time of the study.

We collected from the database the availability of an intravenous access in patients from the No Premed group. We also collected the time sequence of procedures when patients had no IV access at the time of intubation. These data were used to explore potential practical barriers to drug injection.

The number of intubation attempts was compared between groups. Distribution of the frequency of specific premedication was compared between centres.

#### Guidance used as reference

In the Premed group the guidance from the American Academy of Pediatrics was the reference to classify premedication regimen as “preferred”, “acceptable”, “not recommended” or “not described” (Kumar, Denson et al. 2010). Although this guidance applies only to nonemergent intubation and our study included all intubations, we considered that the majority, if not all, intubations carried out with a specific premedication in our study (Premed group) were nonemergent intubations. Emergent intubations are usually performed without premedication. Although this guidance was published after the study was performed, it included all drugs recommended in the guidelines published in 2001 (Anand 2001) except for ketamine. It also included other drugs that were not mentioned in the previous recommendations and was the first to classify premedication regimens.

#### Statistical analysis

Chi-squared or Fisher’s exact tests were used to compare categorical variables and distribution of premedication among centres. For continuous variables, data were analysed with t-tests for normally distributed variables, and Mann-Whitney U tests for non-normally distributed variables. The infant and center characteristics of the Premed group and No premed group were compared for infants and centres characteristics in univariate analysis. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered significant. Multivariate analysis to identify factors associated with the absence of premedication was performed by creating a binary logistic regression model including all variables identified with a  $p$  value  $< 0.20$  from univariate analysis. Analyses were performed with SPSS, version 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

## Ethics

The local committee for the protection of human subjects reviewed the study protocol. Because this was an observational study with no changes in the standard of care, the human subjects committee established that further approvals or parental consent were not required according to French law. The computerized data collection was approved by the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

## RESULTS

During the study period 430 infants were admitted to participating units. A total of 101 tracheal intubations were performed in 91 patients (10 infants were intubated twice). Ninety-one intubations were analysed (only the first intubation was considered for analysis in infants with two intubations). In 51 cases (56 %) a specific premedication was administered before intubation. No intubation initially attempted without premedication was ultimately performed with a premedication. We found 13 different types of premedication regimens (Table 1). Opioids were the most commonly used drugs and were used in 34 (67%) of 51 premedications. Opioids used included sufentanil (n=13), nalbuphine (n=8), fentanyl (n=8) and morphine (n=6 including 1 in combination with fentanyl). Midazolam was the only benzodiazepine used and it was the second most frequent premedication. It was used in 27 (53%) of 51 premedications including 26 by the IV route and 1 by the intranasal route. Propofol was used alone in 4 occurrences (8% of premedications) and a neuromuscular blocker was used once in association with sufentanil. Overall, an association of drugs was used in 17 cases (33%).

Adequacy of administered premedication with current recommendations is summarized in Table 1. The majority of premedications consisted in “not described” protocols (43%). “Preferred” and “acceptable” premedications as defined by the AAP accounted for 30% of premedications.

Characteristics of the Premed and No premed groups are shown in Table 2. The median age at intubation was significantly lower in the No premed group than in the Premed group (0.7 vs 2.0 days,  $p=0.04$ ). Spontaneous breathing was more frequent in the No premed group than in the Premed group (32% vs 12%,  $p=0.02$ ). The median percentage of analgesia for all other painful procedures was significantly higher in the No premed group than in the

Premed group (16% vs 6%,  $p=0.03$ ). All other studied variables did not differ between groups. Fourteen out of 40 (35%) intubations and 13 out of 51 (25%) intubations were performed in the No premed and the Premed groups respectively, while the neonate was receiving a continuous sedation-analgesia at the time of intubation ( $p=0.36$ ). Continuous infusions of sedative and/or analgesics included morphine, fentanyl, sufentanil, nalbuphine and midazolam in both the no premedication group and the premedication group. Thus, of all 91 intubations, 26 (29%) were carried out with neither continuous sedation and/or analgesia nor specific premedication right before intubation. In the No Premed group 34 (85%) infants had an available intravenous access at the time of intubation. Of the 6 infants who had no IV access at the time of intubation, 4 had an umbilical venous catheter or a peripheral line placement within the 60 minutes following the intubation procedure.

Rates of premedication use were significantly different among centres ( $p=0.04$ ) (Figure 1).

Multivariate analysis including age at intubation (aOR=1.01, [95%CI, 0.98 ; 1.05]), daytime vs nighttime (aOR=1.65, [95%CI, 0.65 ; 4.17]), spontaneous breathing vs ventilatory support (aOR=0.46, [95%CI, 0.14 ; 1.53]) and percentage of analgesia for all other painful procedures (aOR=0.99, [95%CI, 0.97 ; 1.00]) did not identify any independent factor associated with the absence of premedication use.

## DISCUSSION

This prospective, around-the-clock, observational study on “real life” practice found that, in intensive care centres of the biggest French region, 44% of intubations were performed without any specific prior analgesia or sedation confirming our hypothesis of low premedication rate. Twenty-nine per cent of intubations were carried out with neither continuous sedation and/or analgesia nor specific premedication prior to intubation. These painful and stressful awake intubations were performed although it has been shown for decades that they may cause hypoxemia (Marshall, Deeder et al. 1984), bradycardia (Kelly and Finer 1984) and intracranial hypertension (Friesen, Honda et al. 1987). The participation of 13 of all 14 centres in this region ensure that the results are representative of neonatal intensive care in the Paris region and they probably also reflect national practices (Carbajal, Rousset et al. 2008).

The 56% rate of premedication for endotracheal intubations found in this study is higher than the 37% rate reported in French intensive care units in 2001 (Simon, Trifa et al. 2004)

but it is still lower than the 74% rate from a declarative survey performed in 2003 (Walter-Nicolet, Flamant et al. 2007).

We found 13 different regimens used in 51 premedications. Similarly, an Australian survey found 7 different drug combinations used routinely and another one carried out in the UK reported 14 different drug combinations (Hancock, Newell et al. 2000). Opioids were the most frequently used drugs for premedication. Although fentanyl has been the most extensively studied opioid for intubations in neonates (Hamon, Hascoet et al. 1996; Barrington and Byrne 1998; Roberts, Leone et al. 2006), sufentanil and nalbuphine were the most frequently used opioids. Very few studies have been reported with sufentanil or nalbuphine in neonates. Sufentanil has been shown to have satisfactory hemodynamic (Nguyen The Tich, Vecchierini et al. 2003) and respiratory (Seguin, Erenberg et al. 1994) tolerance in preterm neonates. Nevertheless, to date, no publication has reported the efficacy or tolerance of sufentanil for neonatal tracheal intubation. Nalbuphine is an agonist-antagonist opioid that induces less respiratory depression than morphine in adults due to its ceiling effect (Gal, DiFazio et al. 1982) but it has never been prospectively assessed in the neonate. Although morphine is very popular in some countries such as the United Kingdom (Kelleher, Mallya et al. 2009; Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011), it was rarely used in our study. There is no evidence in the literature supporting its use for tracheal intubation (Lemyre, Doucette et al. 2004; Norman, Wikstrom et al. 2011). Midazolam was the most frequently single drug used prior to tracheal intubation in our study. This leading position among all drugs in France in this setting was already observed by Simon *et al.* in 2001 (Simon, Trifa et al. 2004). The wide popularity of midazolam for intubations in neonates contrasts with the lack of evidence sustaining its use. A randomised controlled trial studying midazolam and atropine as a premedication prior to intubation was prematurely interrupted because of frequent severe adverse events (Attardi, Paul et al. 2000). In combination with remifentanyl no such adverse events were observed in a limited number of patients (Pereira e Silva, Gomez et al. 2007; Penido, de Oliveira Silva et al. 2011). Midazolam has been popular in France possibly because of its mild sedative effects, which allow the persistence of spontaneous breathing that can be reassuring for the operator. Propofol was used in 4 out of 51 (8%) premedicated intubations in our study. This drug might become popular among neonatologists because of its ease of use (single drug, short effect) (Ghanta, Abdel-Latif et al.

2007; Penido, de Oliveira Silva et al. 2011). However, concerns have been raised about its hypotensive effect in preterm infants (Papoff, Mancuso et al. 2008; Welzing, Kribs et al. 2010). Nalbuphine and propofol are currently used off-label because data are insufficient to permit drug approval for prescription in neonates. Furthermore, the generic status of opioids, midazolam and propofol considerably reduces the financial interest that pharmaceutical companies would have to promote trials in order to obtain term-specific data or neonatal marketing authorization.

Overall, the practices observed in our study were rarely in adequacy with published evidence or current recommendations. We categorized practices according to recommendations issued after our observational study was carried out. This choice could be argued. We, nevertheless, decided to use this guidance as a reference because it was the only one classifying drugs as “recommended”, “acceptable” or “not recommended”. Concerning differences between guidelines, the recent guidance that we used did not include ketamine as previous recommendations from the AAP published in 2001 (Anand 2001) did. Ketamine use was, in fact, never observed in our study. Also, the guidance from 2010 is less restrictive than the previous one since it recommends more drugs. In addition, publications existing at the time of our study had already shown the advantages and disadvantages of different drug combinations. For example, it had been strongly suggested that midazolam should not be used as a single drug for premedication (Attardi, Paul et al. 2000). In our study, midazolam was used in 25% of premedicated intubations. It had also been advocated in 2001 that the combination of a synthetic opioid and a muscle relaxant had one of the best benefits/risks ratios (Duncan, Zurick et al. 2001). This combination was observed only once in our study. The majority (43%) of drug or drug combinations that were observed have not been reported in the literature for intubation in the neonate. At the time of the study no national guidelines existed. In order to avoid misuse or underuse of drugs, it seems necessary that national authorities and scientific societies issue guidelines on this topic; this would contribute to the implementation of evidence-based practice. The lack of recommendations can probably explain the observed heterogeneity in practice. The observed results suggest, as well, a possible insufficient medical knowledge of practitioners on this topic.

In univariate analysis, we found that the absence of specific premedication was more frequent in infants who were younger. Premedication was also less frequent in infants who

were not receiving respiratory support as compared to those who were receiving non invasive ventilation or invasive ventilation (reintubations) at the time of intubation. It was less frequent in those infants who received a higher rate of analgesia for all other painful procedures. We do not have a clear explanation for this practice. The existence of a local written protocol was not associated with a more frequent use of premedication in our study. In the multivariable analysis we confirmed the direction of the associations reported above including increasing age at intubation, daytime vs nighttime, spontaneous breathing vs ventilatory support and percentage of analgesia for all other painful procedures. However no factor remained significant in this multivariable analysis, suggesting a lack of power to identify predictive factors. Multivariate analysis did not identify patient- or centre-related factors associated with the absence of premedication rejecting our hypothesis that factors already identified in the EIPPAIN study would be confirmed. The fact that factors that were associated with analgesia use in the Eippain study were not associated with premedication use in the present study suggests that intubations were not managed as other painful procedures. We should state, however, that our model probably lacked other relevant variables because operator-related variables (experience, apprehension) and circumstances of intubation (urgent, semi-urgent or planned) were not collected. It is plausible that other relevant factors were not included in our model. This model could also have been underpowered to show more subtle associations. These limitations should be kept in mind when interpreting the results. A potential barrier to premedication administration could have been unavailable IV access. Our results do not support this hypothesis since 85% of infants in the No Premed group already had an IV access at the time of intubation. Only 6 infants were intubated without an IV access. We do not know the exact reasons for this but we speculate that an IV line was not placed prior to intubation because either an immediate intubation was needed as part of resuscitation following an acute deterioration or the clinician estimated that obtaining an IV access to provide a specific premedication before intubation in order to manage pain and stress was not a priority. Interestingly, in adult patients awake intubation is only considered if the patient is completely unresponsive, nearly dead or in cardiac arrest (Reynolds and Heffner 2005). Awake intubations are still common in neonates, though in 2001, a consensus statement from the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain concluded that “tracheal intubation without the use of analgesia or sedation should be performed only for resuscitation in the delivery room

or for life-threatening situations associated with the unavailability of intravenous access” (Anand 2001). It is possible that concerns about prolonged intubation procedures or unsuccessful intubations lead clinicians to avoid premedication in some occasions. These concerns contrast with published data showing that premedication decreases procedure time (Roberts, Leone et al. 2006; Ghanta, Abdel-Latif et al. 2007; Norman, Wikstrom et al. 2011) and increases success rates (Oei, Hari et al. 2002; Pereira e Silva, Gomez et al. 2007; Feltman, Weiss et al. 2011). We did not find a difference in gestational age of premedicated and no premedicated infants. This differs from the findings of Simon *et al.* who reported a lower rate of premedication in preterm infants (Simon, Trifa et al. 2004). Though in univariate analysis premedicated infants were older (median age of 2 days) than non premedicated ones (median age of 0.7 days), in multivariable analysis this difference was not significant.

Since the EIPPAIN study was not initially designed to study risk factors for the absence of premedication prior to neonatal endotracheal intubation, we consider that our study has two main limitations. First we were not able to collect specific information on either the indication of intubation or the experience of the operator which could be considered as potential risks factors for the absence of premedication. We did not collect information on the tolerance of intubation either. Thus, we ignore which were elective, semi-urgent or urgent intubations. In fact, there is currently neither a clear definition of emergent intubation nor clear evidence of usual rates of emergent intubation in neonates admitted to NICUs. For example, two randomised controlled trials comparing two types of premedication for nonemergent neonatal intubation reported rates of emergent intubation without providing precise criteria for this categorisation. Roberts *et al.* (Roberts, Leone et al. 2006) reported a 21% rate of emergent intubation in the NICU. In another study, Choong *et al.* (Choong, AlFaleh et al. 2010) found a 86% rate of emergent intubation. Objective criteria for defining emergent intubations are required so that results of future studies can be compared. We speculate that in our study emergent intubations did not explain the observed lack of premedication because in our empirical experience emergent intubations do not account for 45% of all intubations in the NICU or PICU; we do not have, however, published data to support this speculation.

Second, our study had insufficient power to show subtle differences between intubations performed with and without premedication. For instance, unlike a previously reported study (Oei, Hari et al. 2002), we did not observe a difference in the number of attempts according to the use of premedication. Moreover, since the overall success rate for the first intubation attempt was higher (69%) than in other studies, the left margin for success rate improvement was limited

Our results highlight the difficulties of implementing evidence-based practices in daily care. Effective interventions to change practice are not clearly recognized yet but require identification of barriers as a first step (Gurses, Marsteller et al. 2010). Possible barriers to good practice include historical local practices as illustrated by the persistence of midazolam use in France and the variability observed among units. It has been reported that in many areas of medicine there is a large chasm between what we know and what we do (McGlynn, Asch et al. 2003; Sharek, Powers et al. 2006). This seems to be true of efforts to improve neonatal pain management as well and supports the need to develop tools to translate research into practice. In one study, collaborative use of quality improvement methods resulted in the creation of logical, efficient, and effective processes to improve neonatal pain management (Sharek, Powers et al. 2006). At our regional level, we have used our results to try to increase the rate of premedication for neonatal intubations. We have presented our results to staff representing participating centres and discussed about possible strategies. Further communication and education on this subject is planned in future national medical congresses.

Efforts should be made to reach a consensus and to establish and spread sound guidelines concerning premedication prior to neonatal tracheal intubation. The involvement of national and international scientific societies seems crucial for this process. Tailored collaborative interventions should also be carried out in order to implement evidence-based practice at bedside and to decrease painful experiences in hospitalised neonates.



**Table 1:** Categorization of 51 premedications for endotracheal intubations according to current AAP recommendations (Kumar, Denson et al. 2010)

Preferred drug N=6 (12%)	Acceptable N=9 (18%)	Not recommended N= 14 (27%)	Not described <sup>a</sup> N=22 (43%)
Fentanyl only =6	Propofol only = 4 Morphine only <sup>b</sup> = 5	Midazolam only = 13 Midazolam- Fentanyl in a preterm =1	Fentanyl- morphine =1 Sufentanil only =5 Sufentanil-muscle blocker =1 Midazolam-sufentanil = 7 Midazolam-nalbuphine = 5 Nalbuphine only = 1 Nalbuphine-oral glucose-non-nutritive sucking =1 Nalbuphine-trans-mucosal midazolam = 1

a: These drugs or drug associations were never reported in the literature for neonatal endotracheal intubation

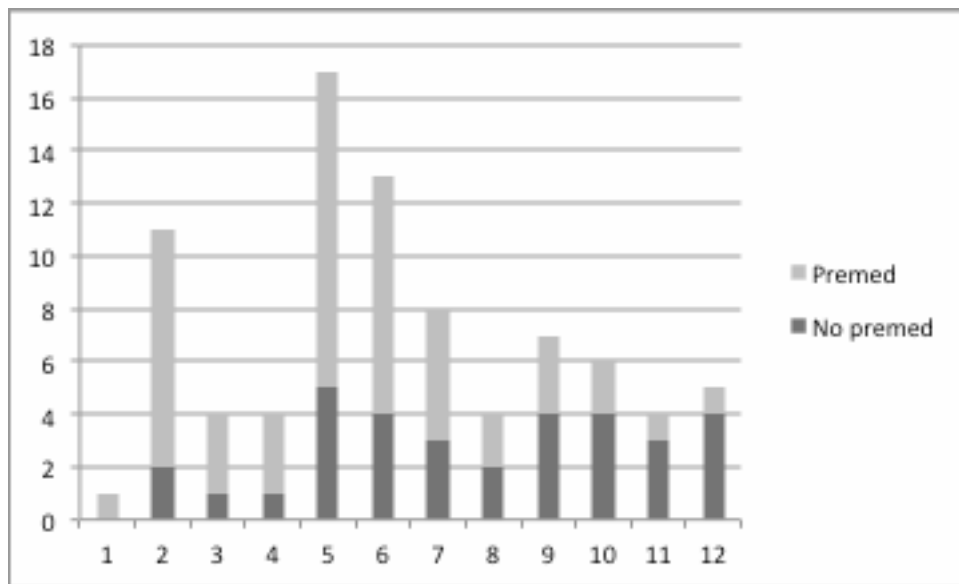
b: According to recommendations this is to be used only if other opioids are not available (Kumar, Denson et al. 2010)

**Table 2:** Comparison of intubations performed with or without specific premedication

Characteristics	No Premed (n= 40)	Premed (n= 51)	p <sup>c</sup>
GA at birth in weeks (mean/- SD)	32.7 -/- 5.0	32.3 -/- 4.4	0.68
Birth weight in g (mean/- SD)	1927 -/- 1013	1795 -/- 875	0.51
Sex (M/F)	21/19	21/30	0.30
Median CRIB score [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> centile]	1 [1- 4]	2 [1-4]	0.84
Median age at intubation in days [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> centile]	0.7 [0.5-4.9]	2.0 [0.2-13.1]	0.04
Procedure performed during daytime [7:00-18:59], n (%)	19 (48)	34 (67)	0.07
Number of attempts n (%)			
One	29 (73)	34 (67)	0.58
Two	6 (15)	12 (23)	
> two	5 (12)	5 (10)	
Continuous sedation/analgesia <sup>a</sup> n (%)	14 (35)	13 (25)	0.36
Median of percentage analgesia use for all other painful procedures [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> centile]	16% [4%-53%]	6% [2%-21%]	0.03
Respiratory support <sup>a</sup> n (%)			
Invasive or non invasive ventilation	27 (68)	45 (88)	0.02
Spontaneous breathing	13 (32)	6 (12)	
ICU type (NICU/PICU)	26 /14	35/16	0.82
Existing written protocol for premedication prior to endotracheal intubation n (%)	7 (18)	10 (20)	1.00
Centres with Low vs High % of analgesia for all procedures <sup>b</sup>	21 “low %” centres/ 19 “high %” centres	24 “low %” centres / 27 “high %” centres	0.68

a: at the time of intubation ; b: Low = below median-High = above median ; c: univariate analysis

**Figure**



Use of premedication for tracheal intubations in 13 tertiary care centres

## **Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants**

Cette étude constitue le deuxième article de cette thèse. A l'issue du premier travail, il est apparu que les pratiques observées concernant l'utilisation d'une prémédication avant l'intubation néonatale dans les centres de la région parisienne étaient très hétérogènes. Le taux élevé d'intubation vigile ou sans prémédication spécifique pouvait être interprété comme un écart trop important entre les données scientifiques et les pratiques habituelles des services. Or le morphinique le plus fréquemment utilisé était le sufentanil, bien que les données de la littérature concernant son utilisation néonatale soient limitées. En outre, les curares n'étaient utilisés qu'exceptionnellement quand d'autres pays les utilisent de façon routinière. Ce constat ayant été fait il y a plusieurs années dans le service de réanimation néonatale du centre hospitalier intercommunal de Créteil, un protocole standardisé d'anesthésie par atropine, sufentanil et atracurium a été mis en place et évalué en 2007.

Cette étude rapporte l'évaluation clinique de ce protocole. L'efficacité, le taux de succès et la tolérance de cette anesthésie ont été recueillis de façon prospective. Il en ressort que dans une population de grands prématurés (nés avant 32 semaines d'aménorrhée), le taux de succès de la première tentative d'intubation était de 74%. Les variations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle n'étaient pas significatives dans les 30 minutes suivant le début de l'anesthésie. En revanche, on observait fréquemment des désaturations prolongées et une élévation persistante de la pression partielle en  $\text{CO}_2$  transcutanée ( $\text{TcPCO}_2$ ). Bien qu'ayant inclus un faible nombre d'enfants, cette étude est susceptible d'intéresser les cliniciens français qui semblent familiers avec le sufentanil. Par ailleurs, la mesure de la  $\text{TcPCO}_2$  était ici rapportée pour la première fois dans ce type d'étude.

Enfin, l'association atropine-sufentanil-atracurium est actuellement comparée à l'association atropine-propofol pour l'intubation semi-urgente ou programmée du nouveau-né, au sein d'un essai randomisé, contrôlé, multicentrique et en double aveugle. Le critère de jugement principal est la survenue d'une désaturation d'au moins 60 secondes. Je suis l'investigateur coordonnateur de cet essai.

## **Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants**

Xavier Durrmeyer <sup>1,2, 3§</sup>, Sonia Dahan <sup>2</sup>, Pierre Delorme <sup>1</sup>, Sabine Blary <sup>4</sup>, Gilles Dassieu <sup>2</sup>, Laurence Caeymaex <sup>2,3</sup>, Ricardo Carbajal <sup>1,5</sup>

1 : Epidemiology and Biostatistics Centre, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Team, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Inserm UMRS 1153, Paris ; 2 : NICU, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil ; 3 : CRC, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil ; 4 : Paediatric Anaesthesia Department, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil ; 5 : Service des Urgences Pédiatriques, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris ; France

<sup>§</sup>Corresponding author

### Email addresses

XD: xavier.durrmeyer@chicreteil.fr

SD: sonia.dahan@chicreteil.fr

PD : pitdelorme@gmail.com

SB: sabine.blary@chicreteil.fr

GD : gilles.dassieu@chicreteil.fr

LC: laurence.caeymaex@chicreteil.fr

RC: ricardo.carbajal@trs.aphp.fr

## Abstract

**Background:** Premedication before neonatal intubation is heterogeneous and contentious. The combination of a short acting, rapid onset opioid with a muscle relaxant is considered suitable by many experts. The purpose of this study was to describe the tolerance and conditions of intubation following anaesthesia with atropine, sufentanil and atracurium in very premature infants.

**Methods:** Monocentric, prospective observational study in premature infants born before 32 weeks of gestational age, hospitalised in the NICU and requiring semi-urgent or elective intubation. Intubation conditions, heart rate, pulse oxymetry (SpO<sub>2</sub>), arterial blood pressure and transcutaneous PCO<sub>2</sub> (TcPCO<sub>2</sub>) were collected in real time during 30 minutes following the first drug injection. Repeated physiological measurements were analysed using mixed linear models.

**Results:** Thirty five intubations were performed in 24 infants with a median post conceptional age of 27.6 weeks and a median weight of 850 g at the time of intubation. The first attempt was successful in 74% and was similar for junior (75%) and senior (74%) operators. The operator rated conditions as “excellent” or “good” in 94% of intubations. A persistent increase in TcPCO<sub>2</sub> as compared to baseline was observed whereas other vital parameters showed no significant variations 5, 10, 15 and 30 minutes after the first drug injection. Eighteen (51%) desaturations (SpO<sub>2</sub> less than or equal to 80% for more than 60 seconds) and 2 (6%) bradycardia (heart rate less than 100 bpm for more than 60 seconds) were observed.

**Conclusion:** This drug combination offers satisfactory success rate for first attempt and intubation conditions for the operator without any significant change in heart rate and blood pressure for the patient. However it is associated with frequent desaturations and a possible persistent hypercapnia. SpO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> can be significantly modified during neonatal intubation and should be cautiously followed in this high-risk population.

**Key words:** endotracheal intubation, newborn, opioids, muscle relaxant, pain, hypercapnia

## BACKGROUND

Endotracheal intubation is a frequent procedure in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Although neonatal awake intubation is not recommended, except for emergency situations, no consensus exists to date supporting the use of a drug or a drug combination in neonates (Kumar, Denson et al. 2010). Clinical studies addressing premedication before endotracheal intubation in neonates include randomised, controlled trials vs placebo (Oei, Hari et al. 2002; Lemyre, Doucette et al. 2004) or comparison of different regimens (Roberts, Leone et al. 2006; Ghanta, Abdel-Latif et al. 2007; Choong, AlFaleh et al. 2010; Norman, Wikstrom et al. 2011) and observational studies (Barrington and Byrne 1998; Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Milesi, Pidoux et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009; Welzing, Kribs et al. 2009). Based on these, experts have recommended the use of a short onset opioid (Duncan, Zurick et al. 2001; Carbajal, Eble et al. 2007; Kumar, Denson et al. 2010). Fentanyl is the most studied synthetic opioid in this context (Barrington and Byrne 1998; Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Roberts, Leone et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009). In contrast with the scarce data regarding sufentanil use in neonates (Lundeberg and Roelofse 2011) and the latest expert recommendations (Kumar, Denson et al. 2010), French neonatologists use sufentanil more frequently than fentanyl for intubating neonates either in the NICU (Durrmeyer, Daoud et al. 2013) or in the delivery room (Bissuel, Deguines et al. 2013). An increase in sufentanil use in German NICUs has also been recently reported (Mehler, Oberthuer et al. 2013). Some trials have demonstrated the interest of associating a short onset opioid with a muscle relaxant (Roberts, Leone et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009; Choong, AlFaleh et al. 2010; Feltman, Weiss et al. 2011). However muscle relaxants are rarely used in France (Simon, Trifa et al. 2004; Bissuel, Deguines et al. 2013; Durrmeyer, Daoud et al. 2013). Randomised controlled trials (RCT) usually provide reliable evidence. However, real practice does not always correspond to bedside conditions [16]. As such, observational studies are frequently beneficial in providing data from actual clinical practice (Simons, van der Lee et al. 2013; Baleine, Milesi et al. 2014). The latter studies are necessary to objectively evaluate the consequences of actual practices. In February 2007, we implemented and prospectively evaluated a protocol in our NICU for anaesthesia before endotracheal intubation in non-life threatening situations combining atropine, sufentanil and atracurium. This protocol was elaborated in collaboration with the paediatric anaesthesiologists from our institution and

written after a review of the existing published evidence at that time. Our objectives were to describe the real conditions of the procedure, to document tolerance and to collect adverse events in a group of premature infants born under 32 weeks of gestational age (GA).

## **METHODS**

### **Anaesthesia protocol**

Infants received intravenously 15 µg/kg of atropine as a bolus followed by 0.2 µg/kg of sufentanil over 60 seconds and 0.3 mg/kg of atracurium over 30 seconds. If paralysis was not obtained within 2 minutes after atracurium injection, an additional dose of 0.1 mg/kg could be given and repeated once (maximal atracurium cumulative dose 0.5 mg/kg).

### **Intubation procedure**

In non intubated patients, a bag-valve-mask ventilation (Ambu© Mark IV baby, Denmark), without positive expiratory pressure, was performed from the beginning of atropine injection. In intubated patients who needed an endotracheal tube (ETT) change, the ETT was removed once the new ETT had been introduced in the opposite nostril and the laryngoscope was inserted. FiO<sub>2</sub> was set at the discretion of the operator and no target SpO<sub>2</sub> nor minimal duration of preoxygenation was recommended due to uncertainty on optimal preoxygenation in this population (Morrison, Collier et al. 1998). When a junior operator performed the procedure, a senior operator was always present to take over the procedure in case of failure. A maximum of two attempts were allowed for junior operators. Intubation in our unit was always nasotracheal and performed using an appropriate sized Macgill forceps.

### **Data collection**

This observational study was conducted in a single level 3 unit between February and August 2007. Data were collected prospectively on a standardised form by an observer who was not involved in the procedure (resident, nurse, fellow or consultant). Patients' clinical characteristics were collected from his/her chart and included gestational age at birth, birth weight, sex, postnatal age, corrected age and weight at the time of intubation, main indication for intubation and opioid or benzodiazepine administration within the 24 hours prior to the intubation.



*Intubation procedure:* the duration of the procedure was defined as the time between first laryngoscope insertion and definitive tube fixation to the nose with a tape. Each laryngoscope insertion was considered as an attempt. Fellows and consultants were considered as senior operators and residents as junior operators. Once intubated, infants were ventilated with a pressure-limited ventilator (Babylog 8000, Dräger, Lubeck, Germany). Ventilator settings were collected 1 minute before the first drug injection (baseline = M-1), then at 5, 10, 15 and 30 minutes after first drug injection (referred as M5, M10, M15 and M30).

*Vital signs collection:* Heart rate, pulse oxymetry and non invasive blood pressure (Viridia, Philips Medical Systems, Andover, MA) were continuously monitored and values were collected 1 minute before the first drug injection (baseline = M-1), then at 5, 10, 15 and 30 minutes after first drug injection (referred as M5, M10, M15 and M30). The lowest heart rate and pulse oxymetry values during the intubation procedure were collected. Whenever possible and available, transcutaneous CO<sub>2</sub> partial pressure (TcPCO<sub>2</sub>) (Intellivue TcG10, Philips Medical Systems, Andover, MA) was continuously recorded and collected at the previously specified time points.

#### *Quality of sedation*

Data regarding the quality of intubation conditions were collected immediately after completion of the procedure by the operator who succeeded the intubation according to the following scale adapted from Hans (Hans, Brichant et al. 1999) and Cooper (Cooper, Mirakhur et al. 1992):

- Excellent: Relaxed jaw and open vocal cords and no movement when inserting ETT
- Good: Relaxed jaw and open vocal cords and mild movements when inserting ETT
- Acceptable: Mild jaw contraction and/or moving vocal cords and/or cough when inserting ETT
- Poor: Jaw contraction or closed vocal cords or intense cough or rigidity when inserting ETT.

#### *Adverse events*

Expected adverse events included:

- Thoracic rigidity diagnosed by the operator without any specific predefined criteria
- Desaturation arbitrarily defined as a SpO<sub>2</sub> value  $\leq$  80% for more than 60 consecutive seconds. Duration was measured with a stopwatch.

- Bradycardia defined as heart rate < 100 bpm lasting more than 60 seconds. This was obtained from *a posteriori* monitoring recordings analysis.
- Upper airway injury defined as presence of blood in the mouth during or after the procedure.

Any other adverse events could be recorded freely on the data collection form.

### **Statistical analysis**

*Data reporting:* descriptive statistics were expressed as median or mean according to their distribution. Intubation conditions and incidence of desaturations were compared between junior and senior operators using Fisher's exact test or Mann-Whitney U test.

*Predictive model:* we used mixed linear models in order to predict the changes in heart rate, pulse oxymetry, mean arterial blood pressure (MAP) and TcPCO<sub>2</sub> over time based on our observations. Changes in the parameters were modeled using fractional polynomials in order to take into account non-linear time trends. In order to ensure independent observations, only the first episode of intubation was considered for the building of these models if multiple intubations were performed in the same infant at different time points.

A p value below 0.05 was considered significant. All analyses were performed using Stata v11.2 software (Statacorp, Texas, USA).

### **Ethics**

No other consent than consent to usual standard care from the parents was requested since the implementation of the protocol was part of a standard of care modification process. The local ethics committee (groupe de reflexion éthique de l'Hôpital Intercommunal de Créteil) approved the anonymous collection of data and their publication.

## **RESULTS**

### **Population**

Between February and August 2007, we collected data on 35 intubations in 24 infants born under 32 weeks of gestational age. Studied infants (13 boys, 11 girls) had a median (range) gestational age at birth and birth weight of 26.0 (23.9-31.6) weeks and 850 (480-1860) g, respectively. During the study period 17 infants underwent one intubation, 3 infants 2 intubations and 4 infants 3 intubations.

### **Intubation conditions**

All studied intubations were semi-urgent or planned intubations. Their conditions are summarized in table 1. First attempt was successful in 74% and conditions were considered “excellent” or “good” by operators in 94% of intubations according to our 4-level quality of sedation assessment. One infant required an additional 0.1 mg/kg dose of atracurium (cumulated dose 0.4 mg/kg) and 3 infants required 2 additional 0.1 mg/kg doses of atracurium (cumulated dose 0.5 mg/kg). No drug or dosing error was observed. Mean  $\pm$  SE (time points) delta pressures (i.e. peak inspiratory pressure-PEEP) for infants who were receiving invasive ventilation were 14.0  $\pm$  3.2 (M5), 13.2  $\pm$  2.3 (M10), 13.3  $\pm$  2.7 (M15) and 13.1  $\pm$  2.4 (M30) cm H<sub>2</sub>O. Mean  $\pm$  SE (time points) set respiratory rates were 68.7  $\pm$  9.8 (M5), 67.3  $\pm$  9.7 (M10), 70.9  $\pm$  9.4 (M15), 71.9  $\pm$  9.6 (M30) cycles/minute.

### **Vital signs**

Figures 1a-1d illustrate absolute changes from baseline over time in heart rate, pulse oxymetry, MAP and TcPCO<sub>2</sub>, respectively. Heart rate, pulse oxymetry and MAP values collected at specified time points remained relatively stable as compared to baseline (fig. 1a, 1b, 1c). TcPCO<sub>2</sub> values generally increased from baseline although they tended to be more dispersed over time (fig. 1d).

### **Adverse events**

A desaturation  $\leq$  80% lasting  $>$  60 seconds was observed in 18 intubations (51%) (table 1). During the 35 analysed intubations, we observed 2 bradycardias  $<$  100 bpm lasting longer than 60 seconds, 3 traumatic injuries of upper airways and 8 chest-wall rigidities. In all cases of reported chest-wall rigidity but one, a prolonged desaturation was observed. No other adverse event was reported.

### **Experience of the operator**

A junior and a senior operator carried out the first attempt for intubation in 12 and 23 intubations respectively. Infants' median GA at birth, birth weight, post conceptional age at intubation, age at intubation and weight at intubation were comparable for junior and senior operators. First intubation attempts were successful for 75% and 74% of junior and

senior operators respectively ( $p= 1.00$ ). Median durations of intubation were 199 and 165 s. for junior and senior operators respectively ( $p=0.90$ ). The frequencies of desaturations  $< 80\%$  lasting  $> 60$  s. were 42% and 57% for junior and senior operators respectively ( $p=0.49$ ).

### **Predictive model**

Predicted heart rate, pulse oxymetry, MAP and  $TcPCO_2$  over time using mixed linear models are illustrated in figure 2a-2d respectively. We found no statistically significant time trends for heart rate, pulse oxymetry and mean arterial blood pressure whereas  $TcPCO_2$  changed significantly over time ( $p< 0.001$ ).

### **DISCUSSION**

This observational study showed that in very premature infants the association of atropine, sufentanil and atracurium provided good intubation conditions as rated by the operator and a 74% success rate for first attempt. No significant changes in heart rate, mean arterial blood pressure or pulse oxymetry recorded at predefined time points were observed. Desaturations below 80% lasting for more than 60 consecutive seconds were however frequent (51%) and a significant increase in  $TcPCO_2$  was observed within the 30 minutes following the first drug injection.

The use of atropine before endotracheal intubation is controversial (Kumar, Denson et al. 2010; Jones, Dauger et al. 2012). In a recent observational study, 25% of neonates undergoing tracheal intubation in level 3 units experienced bradycardia between 100 and 60 bpm and 21% experienced bradycardia  $< 60$  bpm (Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011). In this study atropine use decreased the frequency of bradycardia between 100 and 60 bpm, but not the frequency of bradycardia  $< 60$  bpm. In addition recent results are reassuring regarding atropine use in neonates (Jones, Peters et al. 2013). Considering these observations and the significance of vagal tone in premature infants (Andriessen, Janssen et al. 2004) we still include atropine as part of our premedication before endotracheal intubation although strong supporting evidence is still lacking.

Opioids have been the most studied drugs for neonatal intubation, either alone or combined to a muscle relaxant (Barrington and Byrne 1998; Oei, Hari et al. 2002; Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Roberts, Leone et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009; Choong, AlFaleh et al. 2010; Feltman, Weiss et al. 2011; Norman, Wikstrom et al. 2011). The use of morphine is

arguable because of its delayed onset of action (Kumar, Denson et al. 2010) and studies showing that it may be less effective than other drug regimens for intubating neonates (Ghanta, Abdel-Latif et al. 2007; Norman, Wikstrom et al. 2011). Rapid onset, short acting opioids used as anaesthetics for tracheal intubation include alfentanil, fentanyl, sufentanil and remifentanyl. Sufentanil has shown a faster elimination and a shorter site effect than fentanyl in some circumstances (Shafer and Varvel 1991). Thus, it could be the preferred drug in premature infants who usually have altered elimination capacities. Since some recent European studies have reported a frequent use of sufentanil in preterm neonates (Bissuel, Deguines et al. 2013; Durrmeyer, Daoud et al. 2013) or a trend to increasing its use (Mehler, Oberthuer et al. 2013), we consider that data on tolerance and safety are necessary. Remifentanyl also seems to be a promising opioid for tracheal intubation either alone (Welzing, Kribs et al. 2009) or in association with other drugs (Norman, Wikstrom et al. 2011). Nonetheless, one of its drawbacks is the difficulty to determine its appropriate dose (Hume-Smith, McCormack et al. 2010).

In 6 other studies associating a synthetic opioid with a muscle relaxant, the first attempt success rate was below 74% (range 35% to 67%) in 4 studies (Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009; Choong, AlFaleh et al. 2010; Feltman, Weiss et al. 2011) and over 74% (77% and 90%) in 2 studies (Barrington and Byrne 1998; Oei, Hari et al. 2002). In a recently published observational study, the overall success rate for the first intubation attempt in neonates across 5 academic level III centres was 44% (Haubner, Barry et al. 2013). For residents, this rate fell to 20.3 %. We consider that the rate we observed in our study is rather high, especially among junior operators. The observed success rate of first attempt in a population where 75% of infants had a weight below 1000 g at the time of intubation could be explained, at least partially, by the satisfactory conditions for upper airway visualization as assessed by the operator using the quality of sedation scale. Studies exploring the combination of a fast acting opioid and a muscle relaxant found that experienced personnel had a higher success rate than inexperienced personnel (Barrington and Byrne 1998; Lemyre, Cheng et al. 2009). We did not find this difference. This could be explained by a lack of power so we cannot conclude on the efficacy of our regimen on this outcome.

Saturation values  $\leq 80\%$  were frequently observed in other studies although usually of shorter duration than in ours (Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009;

Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011). It should be noted that 99% of infants in Venkatesh *et al.*'s study (Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011) and all infants in Lemyre *et al.*'s study (Lemyre, Cheng et al. 2009) were preoxygenated with 100% FiO<sub>2</sub>. Dempsey *et al.* (Dempsey, Al Hazzani et al. 2006) recommended to obtain a saturation of at least 95% before starting the procedure. In our study the median FiO<sub>2</sub> and the median SpO<sub>2</sub> values one minute before the first drug injection were respectively 37% and 94%. The absence of systematic preoxygenation, of target SpO<sub>2</sub> recommendation and of positive end-expiratory pressure on our ventilation bags may explain the high incidence of desaturations in our patients. This advocates for proper positive end expiratory pressure use and preoxygenation in very low birth weight infants who are known to have reduced residual functional capacity as compared to older infants (Morrison, Collier et al. 1998). This is probably even more critical when a muscle relaxant is used resulting in additional lung derecruitment. On the other end, oxygen toxicity for the developing eye, brain and lung has been documented (Tin and Gupta 2007) and the risk/benefit ratio of preoxygenation on long-term outcome is unknown. Based on our experience, we believe that preoxygenation performed through a face-mask connected to the ventilator circuit should be used so that an effective positive end-expiratory pressure can be provided and peak inspiratory pressure can be controlled; we also believe that a target SpO<sub>2</sub> value of 95% should be aimed for.

The initial (M5) increase in TcPCO<sub>2</sub> we observed is probably due to the laryngoscopy during which no respiratory movement exists due to muscle relaxant use. However we were surprised to observe the persistence of hypercapnia 10, 15 and 30 minutes after the first drug injection. Possible explanations for this may include a major derecruitment at the time of laryngoscopy resulting in collapsed compliance once mechanical ventilation is started or resumed, inappropriate ventilator settings after intubation and/or excessive permissive hypercapnia as illustrated by the similar values observed at the different time points for delta pressure and for respiratory rate. Another possible explanation is a decrease in peripheral perfusion (especially cutaneous) in spite of maintained central perfusion as illustrated by stable blood pressures, resulting in an unreliable transcutaneous PCO<sub>2</sub> measurement. Unfortunately no arterial blood gas was sampled at that time to confirm or not this hypothesis. Since no other study explored variations in TcPCO<sub>2</sub> or PCO<sub>2</sub> during very preterm infants' intubation we might just have observed a phenomenon that was so far ignored. Future studies should explore gas exchange in the immediate period following

intubation.

Thoracic rigidity could possibly be reduced by the injection of the muscle relaxant before the opioid. This sequence can be controversial since paralysis prior to anaesthesia may not be appropriate (Topulos, Lansing et al. 1993). However, several publications have reported the injection of a muscle relaxant before an opioid (Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Norman, Wikstrom et al. 2011) based on the hypothesis that obtaining adequate paralysis before the peak opioid effect appears might prevent thoracic rigidity. Therefore, we currently inject atracurium before sufentanil in our unit.

Sedatives such as midazolam or propofol are frequently used as premedications for endotracheal intubation (Simon, Trifa et al. 2004; Durrmeyer, Daoud et al. 2013; Simons, van der Lee et al. 2013; Baleine, Milesi et al. 2014). Future studies should aim at comparing sedatives with the combination of an opioid and a muscle relaxant. The monitoring of vital signs including desaturations and PCO<sub>2</sub> should be included in future research.

Our study has several limitations. It is observational and has no comparative group. The collection of data was stopped after 7 months because caregivers were satisfied with this drug combination, this resulted in a limited number of studied cases. We did not record the total number of intubations performed during the study period. Therefore we don't know if the studied population is representative of all very premature infants intubated in our NICU. Especially we ignore if similar observations would be obtained in emergency intubations. The median postnatal age in our study was 10 days, which is older than the age at intubation observed in other studies (Welzing, Kribs et al. 2009; Norman, Wikstrom et al. 2011; Simons, van der Lee et al. 2013; Baleine, Milesi et al. 2014). In our unit premature infants born below 28 weeks GA receive prophylactic surfactant in the delivery room. Thus, most intubations performed in very premature infants in our NICU are re-intubations. This explains the age at intubation in our population. Our observations might then not be extrapolated to recently born premature infants. The use of a muscle relaxant precluded the use of any pain scale since body movements or facial expression cannot be evaluated during paralysis. Skin conductance might have provided information on analgesic efficacy of our regimen (Gjerstad, Wagner et al. 2008). However, at the time of our study this technique was not widely in use and the presence of atropine, an anticholinergic drug, in our regimen precluded the use of skin conductance. We did not record time to spontaneous limb and chest movements' recovery. This information would have helped in the comparison with other opioid plus

muscle relaxant regimens. We did not either record the time from decision to intubate to tube fixation which is of interest in an emergency situation. Our definition of the duration of intubation procedure does not provide the time of glottis exposure as others have reported (Baleine, Milesi et al. 2014). Interpretation of this parameter is therefore difficult.

## **CONCLUSION**

Although the combination of atropine, sufentanil and atracurium for intubating very premature infants offers good intubation conditions without any significant change in patients' heart rate and blood pressure, proper preoxygenation and alternative drugs to muscle relaxant avoiding paralysis and subsequent lung derecruitment need to be further explored in order to improve tolerance and conditions of neonatal intubation.

## **ABBREVIATIONS**

ETT: Endotracheal tube

GA: Gestational age

IQR : Interquartile range

MAP : Mean arterial blood pressure

NICU: Neonatal intensive care unit

PCO<sub>2</sub> : Partial pressure of carbon dioxide

RCT : Randomised controlled trial

SpO<sub>2</sub> : Pulse oxymetry

## **COMPETING INTERESTS**

*Funding:* No funding was provided for this study.

*Conflict of interest:* All authors have no conflict of interest concerning this study.

## **AUTHORS CONTRIBUTIONS**

XD designed the study, performed statistical analyses, wrote the first draft, reviewed and revised the manuscript. SD participated to data collection, reviewed and revised the manuscript.

PD contributed to statistical analyses, reviewed and revised the manuscript. SB contributed to the study design, reviewed and revised the manuscript. GD contributed to the study



design, reviewed and revised the manuscript. LC reviewed and revised the manuscript. RC contributed to study design and statistical analyses, reviewed and revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted.

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

We are grateful to Dr Babak Khoshnood for his precious statistical advices.

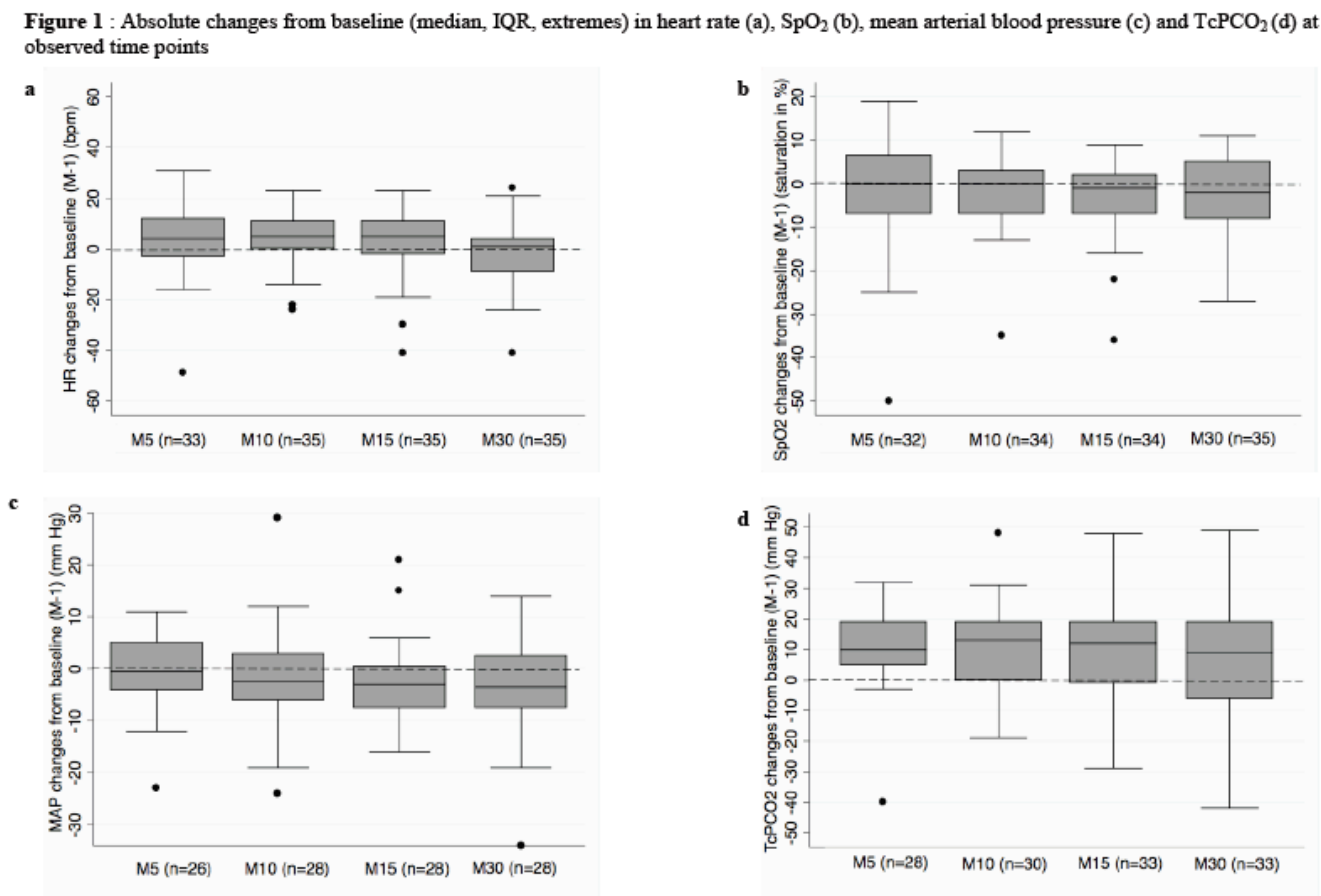
**Table 1:** Condition of 35 intubations in infants < 32 weeks GA

Condition	Results
Median post natal age at intubation in days [IQR]	10 [4-16]
Median post conceptional age at intubation in weeks [IQR]	27.6 [26.3-28.9]
Median weight at the time of intubation in g [IQR]	850 [740 – 1000]
Ventilatory support at the time of intubation, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasive ventilation</li> <li>- Non-invasive ventilation</li> <li>- Spontaneous breathing</li> </ul>	10 (28.5%) 23 (66%) 2 (5.5%)
Drug administration in the 24 hours prior to intubation, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benzodiazepines</li> <li>- Opioids</li> </ul>	6 (17%) 5 (14%)
Indication for intubation, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respiratory failure</li> <li>- Apnea</li> <li>- ETT change</li> <li>- Surgery</li> </ul>	12 (34%) 10 (28.5%) 10 (28.5%) 3 (9%)
Median FiO <sub>2</sub> one minute before atropine injection, % [IQR]	37 [24-60]
Number of attempts, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1</li> <li>- 2</li> <li>- 3</li> <li>- 4</li> <li>- 5</li> </ul>	26 (74%) 5 (14%) 2 (6%) 1 (3%) 1 (3%)
Median duration of intubation <sup>a</sup> , s [IQR]	180 [110- 328]
Quality of sedation, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excellent</li> <li>- Good</li> <li>- Acceptable</li> <li>- Poor</li> </ul>	28 (80%) 5 (14%) 2 (6%) 0 (0%)
Desaturation <80%, > 60 seconds, n (%)	18 (51%)
Bradycardia < 100 bpm, > 60 seconds, n (%)	2 (6%)
Median lowest saturation, % [IQR]	58 [48-79]
Median lowest heart rate, bpm [IQR]	141 [120-157]

a: Time between the first laryngoscope insertion and definitive tube fixation to the nose with a tape

IQR : Interquartile range

**Figure 1:** Absolute changes from baseline (median, IQR, extremes) in heart rate (a), SpO<sub>2</sub> (b), mean arterial blood pressure (c) and TcPCO<sub>2</sub> (d) at observed time points



**Figure 1 legend text:**

X axis (time points): M-1: one minute before atropine injection, M5: 5 minutes after atropine injection, M10: 10 minutes after atropine injection, M15: 15 minutes after atropine injection, M30: 30 minutes after atropine injection.

Y axis: Numerical difference from baseline value for each parameter.

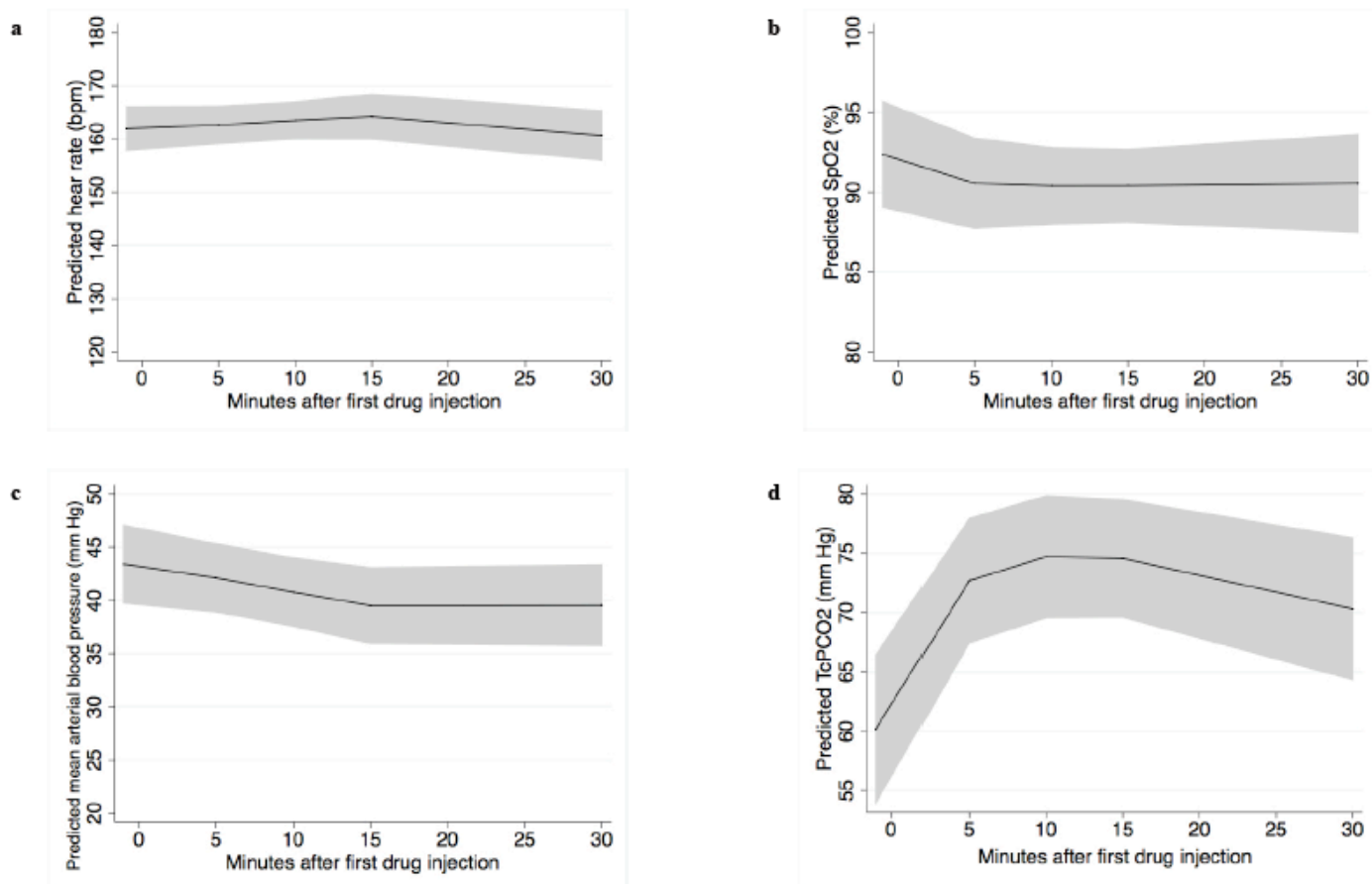
Boxes represent values between the 1<sup>st</sup> and the 3<sup>rd</sup> quartile. The bar inside the box denotes median value. The adjacent values are the most extreme values within 1.5 inter-quartile range of the nearer quartile. Black dots are outliers outside adjacent values.

Numbers in parenthesis denote the number of available measures at each time point.

HR: heart rate, MAP: mean arterial blood pressure.

**Figure 2 :** Predictive models (mean, 95% CI) for the evolution of heart rate (a), SpO<sub>2</sub> (b), mean arterial blood pressure (c) and TcPCO<sub>2</sub> (d) over time

**Figure 2 :** Predictive models (mean, 95% CI) for the evolution of heart rate (a), SpO<sub>2</sub> (b), mean arterial blood pressure (c) and TcPCO<sub>2</sub> (d) over time



**Figure 2 legend text:**

X axis : Time after first drug injection in minutes

Y axis: Polynomial of degree 2 predictive model for heart rate (a), pulse oxymetry (b), mean arterial blood pressure (c) and TcPCO<sub>2</sub> (d) changes over time. The solid black line illustrates estimated mean values for each studied variable over time. The gray zone illustrates the 95% confidence interval for these estimated values.

## SYNTHESE

La prise en charge de la douleur chez le nouveau-né peut encore largement s'améliorer. Une stratégie efficace consiste probablement en une approche globale des soins aux nouveau-nés : réduction des gestes douloureux, mise en place de protocoles simples et de règles décisionnelles, connaissance des effets indésirables et des risques liés à l'utilisation de certains traitements (Allegaert, Tibboel et al. 2013). La question spécifique de la prémédication avant intubation n'échappe pas à ce constat. L'étude des pratiques au sein de l'enquête EIPPAIN ne nous a pas permis d'identifier de facteurs associés à l'utilisation ou non d'une prémédication avant l'intubation néonatale (Durrmeyer, Daoud et al. 2013). Des éléments tels que l'existence d'un protocole écrit ou la présence d'une voie veineuse pouvaient sembler *a priori* déterminants dans l'attitude clinique des soignants. Pourtant notre analyse n'a identifié aucun facteur associé à l'utilisation d'une prémédication spécifique. Au delà des limites de l'étude, on peut émettre l'hypothèse qu'un des principaux déterminants des pratiques d'anesthésie avant intubation néonatale est lié au médecin qui réalise l'acte. Chaque clinicien semble guidé par ses convictions et/ou ses habitudes. Comment justifier la fréquence si élevée du recours au midazolam, pourtant déconseillé depuis 2000 (Attardi, Paul et al. 2000) ? Comment expliquer la réticence à l'utilisation de curares, pourtant identifiés comme facilitateurs de l'intubation (Roberts, Leone et al. 2006; Feltman, Weiss et al. 2011) ? Sans doute la peur de l'échec du geste joue-t-elle un rôle. En effet, l'intubation du nouveau-né est un geste difficile, peu fréquemment réussi dès la première tentative : 44% de succès dans une enquête observationnelle multicentrique récente (Haubner, Barry et al. 2013). Certains médecins pensent que le maintien d'une ventilation spontanée - soit par l'absence de prémédication, soit par l'utilisation d'un produit peu sédatif comme le midazolam - offrira au patient de bonnes conditions de sécurité. Malheureusement, aucune donnée solide ne fonde cette croyance. Les connaissances actuelles montrent des effets délétères de l'intubation vigile (Carbajal, Eble et al. 2007) et des taux de succès d'intubation supérieurs (Cook-Sather, Tulloch et al. 1998; Oei, Hari et al. 2002) ou inchangés (Lemyre, Doucette et al. 2004) en cas de prémédication. L'expérience de l'opérateur joue un rôle majeur sur les chances de succès du geste (Barrington and Byrne

1998; Lemyre, Cheng et al. 2009; Haubner, Barry et al. 2013) et ce facteur est *a priori* indépendant de la nature de la prémédication utilisée. C'est pourquoi certains considèrent que les compétences de l'opérateur comptent bien plus que la nature des traitements administrés pour optimiser la réussite et la tolérance du geste (Lerman, Heard et al. 2010). Au-delà de la promotion de la prémédication, il convient donc de renforcer et d'entretenir la formation des pédiatres à l'intubation néonatale.

Une autre hypothèse pour interpréter nos résultats est un défaut de connaissance ou de mise en pratique des connaissances. La France présente à ce titre un certain paradoxe. D'un côté, elle est le lieu d'une recherche dynamique sur ce thème par plusieurs équipes réparties sur l'hexagone (Amiens, Montpellier, Créteil, Paris - voir (Milesi, Pidoux et al. 2006; Walter-Nicolet, Flamant et al. 2007; Barois and Tourneux 2013; Bissuel, Deguines et al. 2013; Baleine, Milesi et al. 2014)). D'un autre côté les pratiques courantes montrent un taux de prémédication bien plus faible que dans d'autres pays, notamment le Royaume-Uni (Kelleher, Mallya et al. 2009; Venkatesh, Ponnusamy et al. 2011). L'existence d'une forte variabilité entre les services étudiés et la diversité des protocoles utilisés indiquent probablement la prépondérance d'un effet centre. C'est ce qui ressort également des échanges avec les cliniciens, chaque service ayant son propre protocole, en adéquation ou non avec les connaissances ou les recommandations existantes. En la matière, comme dans d'autres domaines, les pratiques sont plus le fait de règles de service que de niveau de preuve. La variabilité des pratiques et leur écart éventuel à l'« evidence-based medicine » est un phénomène connu et décrit en réanimation néonatale (Horbar, Carpenter et al. 2004). Cette variation des pratiques se doit d'être étudiée car elle est associée à des variations de morbidité et de mortalité chez les grands prématurés (Lee, McMillan et al. 2000; Marcoux, Denizot et al. 2009).

Enfin les craintes liées à d'éventuels effets indésirables à long terme des psychotropes administrés en période néonatale peuvent expliquer une réticence à leur administration. En effet, la majorité des produits anesthésiques et des opiacés ont été incriminés dans des phénomènes d'apoptose chez l'animal (Loepke, McGowan et al. 2008). L'extrapolation de ces résultats à l'humain est sujette à caution pour plusieurs raisons (Durrmeyer, Vutskits et al. 2010) :

- les doses utilisées dans les modèles animaux ne sont pas toujours cohérentes avec celles nécessaires chez l'homme (Berde and Cairns 2000) ;

- les équivalences de stade de développement entre les modèles animaux et l'homme sont encore débattues (Clancy, Finlay et al. 2007) ;
- Les durées d'exposition aux médicaments chez l'animal correspondent à des durées bien plus longues chez l'homme, souvent non utilisées en pratique (Clancy, Darlington et al. 2001) ;
- les modèles animaux comparent souvent l'administration d'un anesthésique à un placebo en l'absence de stimulus douloureux simultané. Lorsque les modèles comportent un stimulus douloureux, l'effet d'une balance équilibrée entre analgésique/anesthésique et douleur peut être mis en évidence dans certaines conditions expérimentales (Anand, Garg et al. 2007). Toutefois ces résultats sont à nuancer selon la molécule, le schéma expérimental et les facteurs environnementaux (Shih, May et al. 2012; Duhrsen, Simons et al. 2013);
- dans la plupart des expérimentations animales, l'apport nutritionnel est diminué du fait des produits utilisés (diminution des capacités d'alimentation de l'animal), ce qui peut en soi altérer le développement cérébral (Dobbing 1970).

Les données cliniques disponibles sur l'effet à long terme des anesthésiques sont contradictoires. La majorité des études de cohorte retrouvent une augmentation significative mais modérée du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants ayant subi une anesthésie générale pour une chirurgie (DiMaggio, Sun et al. 2012), ce risque pouvant apparaître au-delà d'un certain nombre d'interventions ou augmenter avec le nombre d'interventions (Wilder, Flick et al. 2009). Néanmoins, certaines études ne retrouvent pas cette association (Hansen, Pedersen et al. 2011). De plus, le caractère rétrospectif de ces études ne peut éliminer tous les biais et les résultats observés ne permettent ni d'établir avec certitude une relation de causalité entre anesthésie générale et troubles du développement, ni de distinguer l'effet de l'anesthésie générale de celui de la chirurgie elle-même. Chez les nouveau-nés de faible poids de naissance une étude récente semble démontrer un risque accru et modéré (OR : 1.29 [95% CI, 1.08-1.55]) de troubles du développement ou de décès à 18-22 mois en cas de chirurgie lors de l'hospitalisation initiale (Morris, Saha et al. 2014). En revanche, plusieurs études de suivi à long terme ne montrent pas d'impact négatif d'une analgésie ou d'une sédation continues lors de l'hospitalisation en réanimation de nouveau-nés prématurés (MacGregor, Evans et al. 1998; Roze, Denizot et al. 2008; de Graaf, van Lingen et al. 2011). L'ensemble de ces données ne suggère donc pas que

l'administration ponctuelle d'une prémédication avant l'intubation néonatale puisse avoir un effet délétère à long terme sur le développement de l'enfant.

Les différents arguments opposables à l'utilisation d'une prémédication avant intubation ne semblent donc pas solides. Mais pour susciter un changement de pratique, cet argumentaire n'est sans doute pas suffisant. En effet, les obstacles à la mise en place des bonnes pratiques dans les soins courants font l'objet de nombreuses études. Ces obstacles sont multiples, complexes et interdépendants. En 2010, un groupe de travail multidisciplinaire a proposé une classification de ces obstacles en 4 catégories : facteurs liés au clinicien, facteurs liés aux recommandations, facteurs liés au système et facteurs liés à la mise en place des bonnes pratiques (Gurses, Marsteller et al. 2010). Il en résulte que les interventions susceptibles d'être efficaces se doivent d'être multimodales. En néonatalogie, il a effectivement été démontré que des interventions à plusieurs facettes pouvaient améliorer la morbidité respiratoire des grands prématurés (Walsh, Laptook et al. 2007; Lee, Aziz et al. 2009).

Dans le domaine de la prise en charge de la douleur, des interventions multimodales ont aussi démontré leur efficacité en réanimation néonatale (Dunbar, Sharek et al. 2006; Sharek, Powers et al. 2006; Deindl, Unterasinger et al. 2013). Néanmoins, ce type d'intervention requiert des moyens humains et logistiques conséquents avec des équipes spécifiques dédiées à l'animation, la mise en place et au suivi des modifications de pratique (Sharek, Powers et al. 2006; Deindl, Unterasinger et al. 2013). La réalité actuelle des moyens alloués aux soins courants en France rend difficilement envisageable la mise en place de telles initiatives.

La diversité des traitements utilisés en prémédication à l'intubation néonatale reflète bien la difficulté à trouver un protocole adapté à toutes les situations et à tous les nouveau-nés (Lerman, Heard et al. 2010). Il est vraisemblable qu'un mode d'induction unique de type séquence rapide, comme il en existe chez l'adulte, ne soit pas envisageable chez le nouveau-né. En effet, les nouveau-nés ne constituent pas une population homogène du fait de la grande variabilité des termes de naissance - et donc du degré de maturation physiologique inhérent au terme - et d'une importante variabilité pharmacodynamique interindividuelle et intra-individuelle en fonction de l'âge post-natal (Allegaert, van den Anker et al. 2007). Toutefois, l'utilisation de morphiniques de synthèse comme prémédication avant l'intubation néonatale d'action rapide est cohérente et consensuelle (Duncan, Zurick et al. 2001; Carbajal, Eble et al. 2007; Kumar, Denson et al. 2010). Parmi ces molécules, le fentanyl



est le plus ancien et le plus étudié (Barrington and Byrne 1998; Dempsey, Al Hazzani et al. 2006; Roberts, Leone et al. 2006; Lemyre, Cheng et al. 2009; Choong, AlFaleh et al. 2010; Feltman, Weiss et al. 2011). Le sufentanil, lui-même dérivé du fentanyl, possède une demi-vie plus courte que le fentanyl. Son usage chez le nouveau-né est particulièrement répandu en France, pour la sédation continue (Nguyen The Tich, Vecchierini et al. 2003) comme pour l'intubation (Bissuel, Deguines et al. 2013; Durrmeyer, Daoud et al. 2013; Jones, Peters et al. 2013). Au-delà de ses propriétés pharmacologiques, le sufentanil a peut-être été popularisé dans l'hexagone par les résultats d'une équipe de recherche fondamentale française. En effet, Laudénbach *et al.* ont montré dans un modèle néonatal murin d'agression cérébrale que le sufentanil avait un effet neuroprotecteur, contrairement au fentanyl (Laudénbach, Calo et al. 2001). Bien que l'extrapolation de ces résultats à l'humain soit plus que discutable, on ne peut exclure que cet article ait eu une certaine influence sur les pratiques. En tout état de cause, l'usage répandu du sufentanil en France contraste avec le peu de données cliniques disponibles chez le nouveau-né (Lundeborg and Roelofse 2011). Le centre de Créteil possédait déjà en 2007 une expérience du maniement de cette molécule en réanimation néonatale et en anesthésie pédiatrique. C'est pourquoi le protocole de prémédication établi à cette époque comportait le sufentanil. Plus récemment, le rémifentanyl a fait l'objet de plusieurs études de faibles effectifs (Pereira e Silva, Gomez et al. 2007; Welzing, Kribs et al. 2009; Choong, AlFaleh et al. 2010; Norman, Wikstrom et al. 2011; Penido, de Oliveira Silva et al. 2011; Avino, Zhang et al. 2014). L'intérêt porté au rémifentanyl réside dans son élimination rapide, médiée par des estérases plasmatiques et donc *a priori* indépendante de la maturité de l'enfant (Penido, Garra et al. 2010). Bien que la détermination des doses efficaces et bien tolérées soit difficile (Choong, AlFaleh et al. 2010; Hume-Smith, McCormack et al. 2010; Avino, Zhang et al. 2014), l'Académie Américaine de Pédiatrie considérait en 2010 le rémifentanyl comme acceptable pour l'intubation du nouveau-né (Kumar, Denson et al. 2010). En 2014, une comparaison entre sufentanil et rémifentanyl pourrait sembler pertinente.

En 2007, la revue de la littérature existante semblait favoriser l'usage d'un curare en association à un morphinique d'action rapide (Duncan, Zurick et al. 2001). Le choix de l'atracurium fut guidé par l'expérience locale et internationale de l'usage néonatal de ce curare non dépolarisant (Hall and Leiman 1985; Meretoja and Kalli 1986; Nightingale 1986; Kalli and Meretoja 1988; Meakin, Shaw et al. 1988; Meretoja and Wirtavuori 1988), donc

possiblement ré-administrable, et de durée d'action intermédiaire. La succinylcholine aurait cependant pu être choisie du fait de la littérature déjà disponible à son sujet en 2007 (Barrington, Finer et al. 1989; Millar and Bissonnette 1994; Pokela and Koivisto 1994; Barrington and Byrne 1998; Oei, Hari et al. 2002).

L'atropine était systématiquement utilisée depuis longtemps. Sa place a été maintenue en raison de l'hypertonie vagale connue des nouveau-nés prématurés (Andriessen, Janssen et al. 2004).

L'évaluation prospective de l'association atropine, sufentanil, atracurium nous a fourni plusieurs enseignements :

- Premièrement, les conditions d'intubation étaient bien meilleures que celles constatées par le passé. Même si ce point ne peut être objectivé par des données historiques, les médecins du service étaient unanimes. Ce point est illustré par les conditions d'intubation jugées comme « excellentes » ou « bonnes » dans 94% des cas d'après l'échelle proposée dans l'article. Cette dernière n'était cependant pas validée.
- Deuxièmement, les désaturations prolongées étaient fréquentes. Cette observation était attribuée à l'absence de pré-oxygénation et de pression expiratoire positive (PEP) au moment de l'induction. De ce fait, les pratiques du service ont depuis évolué et une saturation en oxygène d'au moins 95% est requise avant la laryngoscopie. De plus, les enfants sont ventilés en pression contrôlée avec une PEP grâce à la connexion d'un masque de ventilation facial au circuit du respirateur. Un des autres facteurs explicatifs est le dérecrutement alvéolaire massif lié à l'utilisation d'un curare.
- Troisièmement, la fréquence et la durée des valeurs hautes de  $TcPCO_2$  amène à reconsidérer là aussi l'usage d'un curare chez des enfants de très petit poids. En effet, l'un des mécanismes suspectés est encore le dérecrutement alvéolaire brutal, se traduisant par une chute de la compliance et donc une moins bonne élimination du  $CO_2$ .

Au total, cette thèse a permis d'objectiver une marge de progression importante afin d'assurer une prémédication efficace aux nouveau-nés intubés en réanimation néonatale. Elle propose en outre un schéma qui associe une molécule déjà utilisée fréquemment en France (le sufentanil) et un curare dont l'usage pourrait se généraliser et atténuer les effets

indésirables du sufentanil. Néanmoins, d'autres actions sont nécessaires pour induire un réel changement de pratique.

## PERSPECTIVES

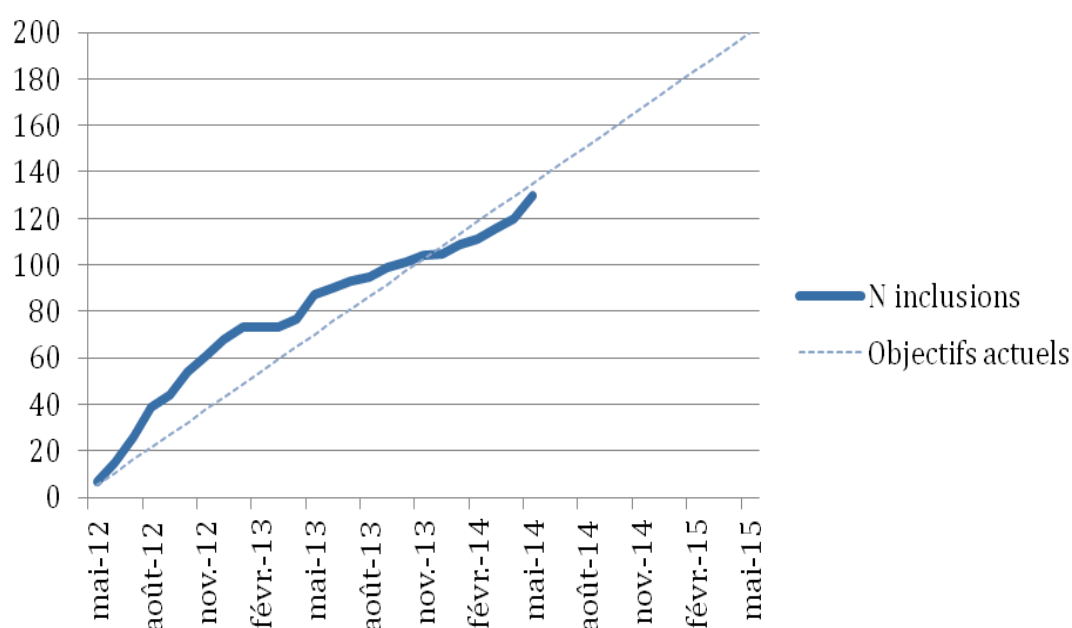
Dans la continuité de l'analyse des pratiques plusieurs projets sont en cours :

- Diffusion des résultats et sensibilisation des pédiatres néonatalogues à l'amélioration des pratiques de prémédication. Les résultats de l'étude issue d'EIPPAIN ont été présentés à une réunion du Groupe d'Etude en Néonatalogie (GEN) d'Ile de France et en congrès (Journées francophones de Recherche en Néonatalogie 2011, European Society for Pediatric Research 2011). Enfin, je dois participer à un atelier portant sur la prémédication en salle de naissance au congrès des Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie (JFRN) en décembre 2014.
- Analyse des pratiques de prémédication avant intubation dans l'étude EIPPAIN 2 (investigateur coordonnateur : Ricardo Carbajal, hôpital Trousseau). Les bases de données sont actuellement complètes et nettoyées. Contrairement à l'étude EIPPAIN, cette deuxième enquête comporte des renseignements sur les circonstances d'intubation (indication, degré d'urgence), sur les conditions de ventilation et de pré-oxygénation préalables ainsi que des échelle de qualité de sédation et de confort. Ces données permettront peut-être d'identifier des facteurs associés à l'utilisation ou non d'une prémédication avant intubation. De plus, l'application de méthodes statistiques multi-niveaux pourraient aider à mettre en évidence un effet centre.
- Analyse des pratiques de prémédication en salle de naissance dans l'enquête EPIPAGE 2. Ce travail est actuellement conduit par le Docteur Elizabeth Walter, néonatalogue à l'hôpital Saint Joseph, Paris, sous la direction de Ricardo Carbajal. Je participe à la méthodologie, à l'analyse des données et à l'interprétation des résultats.

Accroissement des données scientifiques :

Pour explorer le champ des connaissances sur les avantages et inconvénients des différents médicaments disponibles, je coordonne une étude randomisée, contrôlée, multicentrique, en double aveugle (étude PRETTINEO, N° EUDRACT 2009-014885-25, ClinicalTrials.gov

Identifier: NCT01490580). Cet essai en cours compare l'association atropine-atracurium-sufentanil à l'association atropine-propofol pour l'intubation non urgente ou programmée des nouveau-nés prématurés ou à terme. Le propofol semble particulièrement intéressant car il est maniable, permet une titration et n'entraîne pas de paralysie. Il est donc possible que la capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire soit plus préservée par le propofol que par l'utilisation d'un curare (Ghanta, Abdel-Latif et al. 2007). Le critère de jugement principal est la fréquence des désaturations < 80% pendant au moins 60 secondes consécutives. Les critères de jugement secondaires sont le nombre de tentatives et la durée d'intubation, les variations des paramètres physiologiques dans l'heure suivant la première administration du traitement, l'évolution neurologique à court terme évaluée par échographie transfontanellaire et à 2 ans par le questionnaire ASQ (Skellern, Rogers et al. 2001). La randomisation est effectuée en ligne avec une stratification par centre et par poids au moment de l'intubation (< ou  $\geq$  1000 g) afin d'assurer une répartition homogène des patients. L'effectif calculé est de 200 patients (100 par groupe) pour mettre en évidence une décroissance de la fréquence des désaturations. Cette fréquence est estimée à 50% dans le groupe atropine-atracurium-sufentanil et à 30% dans le groupe atropine-propofol. Aucune analyse intermédiaire n'est prévue, mais un comité de sécurité indépendant se prononce régulièrement sur la poursuite de l'étude selon des critères définis au début de l'étude. A ce jour, plus de 130 patients ont été inclus et l'atteinte de l'objectif d'effectif est prévue pour mai 2015, comme illustré sur ce graphique :



## CONCLUSION

Les travaux contenus dans cette thèse ne répondent pas à toutes les interrogations initiales, mais apportent des éléments nouveaux à la réflexion :

- Les pratiques observées en région parisienne en 2005-2006 pour la prémédication avant l'intubation des nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale sont insuffisantes et inadéquates aux connaissances actuelles,
- Les motifs de ces pratiques sub-optimales ne sont pas élucidés mais il semble que les connaissances incomplètes et les croyances erronées des cliniciens soient incriminées.
- Il en résulte qu'une démarche d'amélioration des pratiques et de formation doit être entreprise, soit au niveau local dans les services, soit à plus grande échelle.
- La démarche effectuée en 2007 dans le service de réanimation néonatale du CHIC montre la faisabilité d'une telle démarche qui vise à concilier les données de la littérature et l'expérience locale, sans imposer de façon rigide une attitude jusque-là étrangère à l'équipe.

La diffusion de ces résultats et les travaux en cours viseront à susciter une remise en question des cliniciens et amorcer une amélioration des pratiques. Ce processus sera certainement long mais il est nécessaire dans l'intérêt des enfants et pour la satisfaction des équipes, conscientes des difficultés inhérentes à ce thème.

Enfin, il semble qu'une réflexion soit aussi en cours sur les pratiques en salle de naissance. En effet, la grande majorité des nouveau-nés intubés en salle de naissance ne reçoivent aucune prémédication (données préliminaires EPIPAGE 2). Récemment, des équipes françaises ont décrit l'administration de midazolam intra-nasal ou de kétamine intraveineuse avant l'intubation en salle de naissance, avec une certaine efficacité sur le confort de l'enfant. De plus, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle est actuellement en cours comparant kétamine intra-nasale versus midazolam intra-nasal (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01517828, promoteur : CHU de Montpellier, investigateur coordinateur : C. Milesi).

Le contexte semble donc propice à une amélioration des pratiques. Cette thèse s'inscrit dans cette démarche naissante.

## REFERENCES

- (1993). "The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network." Lancet **342**(8865): 193-198.
- (2000). "Prevention and management of pain and stress in the neonate. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee." Pediatrics **105**(2): 454-461.
- Allegaert, K., D. Tibboel, et al. (2013). "Pharmacological treatment of neonatal pain: in search of a new equipoise." Semin Fetal Neonatal Med **18**(1): 42-47.
- Allegaert, K., J. N. van den Anker, et al. (2007). "Determinants of drug metabolism in early neonatal life." Curr Clin Pharmacol **2**(1): 23-29.
- Anand, K. J. (2001). "Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn." Arch Pediatr Adolesc Med **155**(2): 173-180.
- Anand, K. J., B. A. Barton, et al. (1999). "Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates." Arch Pediatr Adolesc Med **153**(4): 331-338.
- Anand, K. J., M. J. Brown, et al. (1985). "Studies on the hormonal regulation of fuel metabolism in the human newborn infant undergoing anaesthesia and surgery." Horm Res **22**(1-2): 115-128.
- Anand, K. J., S. Garg, et al. (2007). "Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain." Pediatr Res **62**(3): 283-290.
- Anand, K. J., W. G. Sippell, et al. (1987). "Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response." Lancet **1**(8524): 62-66.
- Andriessen, P., B. J. Janssen, et al. (2004). "Cardiovascular autonomic regulation in preterm infants: the effect of atropine." Pediatr Res **56**(6): 939-946.
- Attardi, D. M., D. A. Paul, et al. (2000). "Premedication for intubation in neonates." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **83**(2): F161.
- Avino, D., W. H. Zhang, et al. (2014). "Remifentanyl versus morphine-midazolam premedication on the quality of endotracheal intubation in neonates: a noninferiority randomized trial." J Pediatr **164**(5): 1032-1037.

- Baleine, J., C. Milesi, et al. (2014). "Intubation in the delivery room: Experience with nasal midazolam." Early Hum Dev **90**(1): 39-43.
- Ballabh, P. (2010). "Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease." Pediatr Res **67**(1): 1-8.
- Barois, J. and P. Tourneux (2013). "Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study." Acta Paediatr.
- Barrington, K. J. (2013). "Common hemodynamic problems in the neonate." Neonatology **103**(4): 335-340.
- Barrington, K. J. and P. J. Byrne (1998). "Premedication for neonatal intubation." Am J Perinatol **15**(4): 213-216.
- Barrington, K. J., N. N. Finer, et al. (1989). "Succinylcholine and atropine for premedication of the newborn infant before nasotracheal intubation: a randomized, controlled trial." Crit Care Med **17**(12): 1293-1296.
- Batton, D. G., K. J. Barrington, et al. (2006). "Prevention and management of pain in the neonate: an update." Pediatrics **118**(5): 2231-2241.
- Bell, S. G. (1994). "The national pain management guideline: implications for neonatal intensive care. Agency for Health Care Policy and Research." Neonatal Netw **13**(3): 9-17.
- Berde, C. and B. Cairns (2000). "Developmental pharmacology across species: promise and problems." Anesth Analg **91**(1): 1-5.
- Betremieux, P., P. Carre, et al. (1993). "Doppler ultrasound assessment of the effects of ketamine on neonatal cerebral circulation." Dev Pharmacol Ther **20**(1-2): 9-13.
- Bhutada, A., R. Sahni, et al. (2000). "Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **82**(1): F34-37.
- Bissuel, M., C. Deguines, et al. (2013). "[A national survey on pain management before tracheal intubation in neonates in French type III maternity units]." Arch Pediatr **20**(2): 123-129.
- Carbajal, R., B. Eble, et al. (2007). "Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy?" Semin Perinatol **31**(5): 309-317.
- Carbajal, R., A. Rousset, et al. (2008). "Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units." Jama **300**(1): 60-70.



- Charlton, A. J. and S. G. Greenhough (1988). "Blood pressure response of neonates to tracheal intubation." Anaesthesia **43**(9): 744-746.
- Choong, K., K. AlFaleh, et al. (2010). "Remifentanyl for endotracheal intubation in neonates: a randomised controlled trial." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **95**(2): F80-84.
- Claeys, M. A., E. Gepts, et al. (1988). "Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol." Br J Anaesth **60**(1): 3-9.
- Clancy, B., R. B. Darlington, et al. (2001). "Translating developmental time across mammalian species." Neuroscience **105**(1): 7-17.
- Clancy, B., B. L. Finlay, et al. (2007). "Extrapolating brain development from experimental species to humans." Neurotoxicology **28**(5): 931-937.
- Clarkson, A., I. Choonara, et al. (2001). "Suspected toxicity of atracurium in the neonate." Paediatr Anaesth **11**(5): 631-632.
- Cook-Sather, S. D., H. V. Tulloch, et al. (1998). "A comparison of awake versus paralyzed tracheal intubation for infants with pyloric stenosis." Anesth Analg **86**(5): 945-951.
- Cooper, R., R. K. Mirakhur, et al. (1992). "Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium." Br J Anaesth **69**(3): 269-273.
- Dargaville, P. A., A. Aiyappan, et al. (2011). "Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **96**(4): F243-248.
- de Graaf, J., R. A. van Lingen, et al. (2011). "Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial." Pain **152**(6): 1391-1397.
- de Kort, E. H., I. K. Reiss, et al. (2013). "Sedation of newborn infants for the INSURE procedure, are we sure?" Biomed Res Int **2013**: 892974.
- de Lima, J., A. R. Lloyd-Thomas, et al. (1996). "Infant and neonatal pain: anaesthetists' perceptions and prescribing patterns." Bmj **313**(7060): 787.
- Deindl, P., L. Unterasinger, et al. (2013). "Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs." Pediatrics **132**(1): e211-218.
- Dempsey, E. M., F. Al Hazzani, et al. (2006). "Facilitation of neonatal endotracheal intubation with mivacurium and fentanyl in the neonatal intensive care unit." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **91**(4): F279-282.

- DiMaggio, C., L. S. Sun, et al. (2012). "Pediatric anesthesia and neurodevelopmental impairments: a Bayesian meta-analysis." J Neurosurg Anesthesiol **24**(4): 376-381.
- Dobbing, J. (1970). "Undernutrition and the developing brain. The relevance of animal models to the human problem." Am J Dis Child **120**(5): 411-415.
- Doherty, J. S., S. R. Froom, et al. (2009). "Pediatric laryngoscopes and intubation aids old and new." Paediatr Anaesth **19 Suppl 1**: 30-37.
- Donn, S. M. and A. G. Philip (1978). "Early increase in intracranial pressure in preterm infants." Pediatrics **61**(6): 904-907.
- Duhrsen, L., S. H. Simons, et al. (2013). "Effects of repetitive exposure to pain and morphine treatment on the neonatal rat brain." Neonatology **103**(1): 35-43.
- Dunbar, A. E., 3rd, P. J. Sharek, et al. (2006). "Implementation and case-study results of potentially better practices to improve pain management of neonates." Pediatrics **118 Suppl 2**: S87-94.
- Duncan, H. P., N. J. Zurick, et al. (2001). "Should we reconsider awake neonatal intubation? A review of the evidence and treatment strategies." Paediatr Anaesth **11**(2): 135-145.
- Durrmeyer, X., P. Daoud, et al. (2013). "Premedication for neonatal endotracheal intubation: results from the epidemiology of procedural pain in neonates study." Pediatr Crit Care Med **14**(4): e169-175.
- Durrmeyer, X., L. Vutskits, et al. (2010). "Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data." Pediatr Res **67**(2): 117-127.
- Feltman, D. M., M. G. Weiss, et al. (2011). "Rocuronium for nonemergent intubation of term and preterm infants." J Perinatol **31**(1): 38-43.
- Fitzgerald, M. and S. M. Walker (2009). "Infant pain management: a developmental neurobiological approach." Nat Clin Pract Neurol **5**(1): 35-50.
- Friesen, R. H., A. T. Honda, et al. (1987). "Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates during tracheal intubation." Anesth Analg **66**(9): 874-878.
- Gal, T. J., C. A. DiFazio, et al. (1982). "Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine." Anesthesiology **57**(5): 367-374.
- Ghanta, S., M. E. Abdel-Latif, et al. (2007). "Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial." Pediatrics **119**(6): e1248-1255.

- Gjerstad, A. C., K. Wagner, et al. (2008). "Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children." Pediatrics **122**(4): e848-853.
- Gopel, W., A. Kribs, et al. (2011). "Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial." Lancet **378**(9803): 1627-1634.
- Grunau, R. E., M. F. Whitfield, et al. (2009). "Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants." Pain **143**(1-2): 138-146.
- Gurses, A. P., J. A. Marsteller, et al. (2010). "Using an interdisciplinary approach to identify factors that affect clinicians' compliance with evidence-based guidelines." Crit Care Med **38**(8 Suppl): S282-291.
- Hall, I. D. and B. C. Leiman (1985). "Atracurium in neonatal anaesthesia." Can Anaesth Soc J **32**(4): 453-454.
- Hamon, I., J. M. Hascoet, et al. (1996). "Effects of fentanyl administration on general and cerebral haemodynamics in sick newborn infants." Acta Paediatr **85**(3): 361-365.
- Hancock, S., S. Newell, et al. (2000). "Premedication for neonatal intubation: current practice in Australia and the United Kingdom." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **83**(1): F77.
- Hans, P., J. F. Brichant, et al. (1999). "Influence of induction of anaesthesia on intubating conditions one minute after rocuronium administration: comparison of ketamine and thiopentone." Anaesthesia **54**(3): 276-279.
- Hansen, T. G., J. K. Pedersen, et al. (2011). "Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study." Anesthesiology **114**(5): 1076-1085.
- Haubner, L. Y., J. S. Barry, et al. (2013). "Neonatal intubation performance: Room for improvement in tertiary neonatal intensive care units." Resuscitation **84**(10): 1359-1364.
- Horbar, J. D., J. H. Carpenter, et al. (2004). "Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based?" Pediatrics **113**(6): 1593-1602.
- Hume-Smith, H., J. McCormack, et al. (2010). "The effect of age on the dose of remifentanyl for tracheal intubation in infants and children." Paediatr Anaesth **20**(1): 19-27.

- Inturrisi, C. E. (2002). "Clinical pharmacology of opioids for pain." Clin J Pain **18**(4 Suppl): S3-13.
- Irazuzta, J., R. Pascucci, et al. (1993). "Effects of fentanyl administration on respiratory system compliance in infants." Crit Care Med **21**(7): 1001-1004.
- Jacqz-Aigrain, E., P. Daoud, et al. (1994). "Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies." Lancet **344**(8923): 646-650.
- Jones, P., S. Dager, et al. (2012). "Bradycardia during critical care intubation: mechanisms, significance and atropine." Arch Dis Child **97**(2): 139-144.
- Jones, P., M. J. Peters, et al. (2013). "Atropine for critical care intubation in a cohort of 264 children and reduced mortality unrelated to effects on bradycardia." PLoS One **8**(2): e57478.
- Kalli, I. and O. A. Meretoja (1988). "Infusion of atracurium in neonates, infants and children. A study of dose requirements." Br J Anaesth **60**(6): 651-654.
- Kanmaz, H. G., O. Erdevi, et al. (2013). "Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial." Pediatrics **131**(2): e502-509.
- Kelleher, J., P. Mallya, et al. (2009). "Premedication before intubation in UK neonatal units: a decade of change?" Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **94**(5): F332-335.
- Kelly, M. A. and N. N. Finer (1984). "Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium." J Pediatr **105**(2): 303-309.
- Kite, C. (1788). *An Essay on the Recovery of the Apparently Dead*. Dilly: 267.
- Klebermass-Schrehof, K., M. Wald, et al. (2013). "Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity." Neonatology **103**(4): 252-258.
- Kribs, A., F. Pillekamp, et al. (2007). "Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq$  27 weeks)." Paediatr Anaesth **17**(4): 364-369.
- Kribs, A., A. Vierzig, et al. (2008). "Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants--a single centre four year experience." Acta Paediatr **97**(3): 293-298.
- Kumar, P., S. E. Denson, et al. (2010). "Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate." Pediatrics **125**(3): 608-615.
- Laudenbach, V., G. Calo, et al. (2001). "Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white-matter lesions in the murine neonatal brain." J Clin Invest **107**(4): 457-466.

- Lawson, J. (1986). "Letter to the editor." Birth **13**(2): 125-126.
- Lee, S. K., K. Aziz, et al. (2009). "Improving the quality of care for infants: a cluster randomized controlled trial." Cmaj **181**(8): 469-476.
- Lee, S. K., D. D. McMillan, et al. (2000). "Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997." Pediatrics **106**(5): 1070-1079.
- Lemyre, B., R. Cheng, et al. (2009). "Atropine, fentanyl and succinylcholine for non-urgent intubations in newborns." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **94**(6): F439-442.
- Lemyre, B., J. Doucette, et al. (2004). "Morphine for elective endotracheal intubation in neonates: a randomized trial [ISRCTN43546373]." BMC Pediatr **4**: 20.
- Lerman, J., C. Heard, et al. (2010). "Neonatal tracheal intubation: an imbroglio unresolved." Paediatr Anaesth **20**(7): 585-590.
- Loepke, A. W., F. X. McGowan, Jr., et al. (2008). "CON: The toxic effects of anesthetics in the developing brain: the clinical perspective." Anesth Analg **106**(6): 1664-1669.
- Lundeberg, S. and J. A. Roelofse (2011). "Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice." Paediatr Anaesth **21**(3): 274-279.
- MacGregor, R., D. Evans, et al. (1998). "Outcome at 5-6 years of prematurely born children who received morphine as neonates." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **79**(1): F40-43.
- Marcoux, M. O., S. Denizot, et al. (2009). "[Evidence versus experience in neonatal practice: the example of extremely premature infants]." Arch Pediatr **16 Suppl 1**: S49-55.
- Marshall, T. A., R. Deeder, et al. (1984). "Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants." Crit Care Med **12**(6): 501-503.
- McAllister, J. D. and K. A. Gnauck (1999). "Rapid sequence intubation of the pediatric patient. Fundamentals of practice." Pediatr Clin North Am **46**(6): 1249-1284.
- McDonald, M. M., B. L. Koops, et al. (1984). "Timing and antecedents of intracranial hemorrhage in the newborn." Pediatrics **74**(1): 32-36.
- McGlynn, E. A., S. M. Asch, et al. (2003). "The quality of health care delivered to adults in the United States." N Engl J Med **348**(26): 2635-2645.
- McGrath, P. J. (2011). "Science is not enough: the modern history of pediatric pain." Pain **152**(11): 2457-2459.
- McGrath, P. J. and A. M. Unruh (2002). "The social context of neonatal pain." Clin Perinatol **29**(3): 555-572.

- Meakin, G., E. A. Shaw, et al. (1988). "Comparison of atracurium-induced neuromuscular blockade in neonates, infants and children." Br J Anaesth **60**(2): 171-175.
- Mehler, K., A. Oberthuer, et al. (2013). "Use of analgesic and sedative drugs in VLBW infants in German NICUs from 2003-2010." Eur J Pediatr **172**(12): 1633-1639.
- Meretoja, O. A. and I. Kalli (1986). "Spontaneous recovery of neuromuscular function after atracurium in pediatric patients." Anesth Analg **65**(10): 1042-1046.
- Meretoja, O. A. and K. Wirtavuori (1988). "Influence of age on the dose-response relationship of atracurium in paediatric patients." Acta Anaesthesiol Scand **32**(8): 614-618.
- Milesi, C., O. Pidoux, et al. (2006). "Nitrous oxide analgesia for intubating preterm neonates: a pilot study." Acta Paediatr **95**(9): 1104-1108.
- Millar, C. and B. Bissonnette (1994). "Awake intubation increases intracranial pressure without affecting cerebral blood flow velocity in infants." Br J Anaesth **41**(4): 281-287.
- Morrison, J. E., Jr., E. Collier, et al. (1998). "Preoxygenation before laryngoscopy in children: how long is enough?" Paediatr Anaesth **8**(4): 293-298.
- Morriss, F. H., Jr., S. Saha, et al. (2014). "Surgery and Neurodevelopmental Outcome of Very Low-Birth-Weight Infants." JAMA Pediatr.
- Nguyen The Tich, S., M. F. Vecchierini, et al. (2003). "Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterm neonates." Pediatrics **111**(1): 123-128.
- Nightingale, D. A. (1986). "Use of atracurium in neonatal anaesthesia." Br J Anaesth **58 Suppl 1**: 32S-36S.
- Norman, E., S. Wikstrom, et al. (2011). "Rapid Sequence Induction is Superior to Morphine for Intubation of Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial." J Pediatr **159**(6): 893-899.e891.
- O'Donnell, C. P., C. O. Kamlin, et al. (2006). "Endotracheal intubation attempts during neonatal resuscitation: success rates, duration, and adverse effects." Pediatrics **117**(1): e16-21.
- Obladen, M. (2009). "History of neonatal resuscitation - part 3: endotracheal intubation." Neonatology **95**(3): 198-202.
- Oei, J., R. Hari, et al. (2002). "Facilitation of neonatal nasotracheal intubation with premedication: a randomized controlled trial." J Paediatr Child Health **38**(2): 146-150.

- Pahor, A. L. (1992). "Ear, nose and throat in ancient Egypt." J Laryngol Otol **106**(8): 677-687.
- Papoff, P., M. Mancuso, et al. (2008). "Effectiveness and safety of propofol in newborn infants." Pediatrics **121**(2): 448; author reply 448-449.
- Patel, R., M. Lenczyk, et al. (1994). "Age and the onset of desaturation in apnoeic children." Can J Anaesth **41**(9): 771-774.
- Penido, M. G., D. F. de Oliveira Silva, et al. (2011). "Propofol versus midazolam for intubating preterm neonates: a randomized controlled trial." J Perinatol **31**(5): 356-360.
- Penido, M. G., R. Garra, et al. (2010). "Remifentanil in neonatal intensive care and anaesthesia practice." Acta Paediatr **99**(10): 1454-1463.
- Pereira e Silva, Y., R. S. Gomez, et al. (2007). "Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **92**(4): F293-294.
- Pokela, M. L. and M. Koivisto (1994). "Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates." Acta Paediatr **83**(2): 151-156.
- Porter, F. L., C. M. Wolf, et al. (1997). "Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses." Pediatrics **100**(4): 626-632.
- Purcell-Jones, G., F. Dormon, et al. (1988). "Paediatric anaesthetists' perceptions of neonatal and infant pain." Pain **33**(2): 181-187.
- Raju, T. N., D. Vidyasagar, et al. (1980). "Intracranial pressure during intubation and anesthesia in infants." J Pediatr **96**(5): 860-862.
- Rapp, H. J., C. A. Altenmueller, et al. (2004). "Neuromuscular recovery following rocuronium bromide single dose in infants." Paediatr Anaesth **14**(4): 329-335.
- Reynolds, S. F. and J. Heffner (2005). "Airway management of the critically ill patient: rapid-sequence intubation." Chest **127**(4): 1397-1412.
- Roberts, K. D., T. A. Leone, et al. (2006). "Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium." Pediatrics **118**(4): 1583-1591.
- Roze, J. C., S. Denizot, et al. (2008). "Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: results from the EPIPAGE cohort." Arch Pediatr Adolesc Med **162**(8): 728-733.
- Saarenmaa, E., P. J. Neuvonen, et al. (2001). "Ketamine for procedural pain relief in newborn infants." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **85**(1): F53-56.

- Sarkar, S., R. E. Schumacher, et al. (2006). "Are newborns receiving premedication before elective intubation?" J Perinatol **26**(5): 286-289.
- Seguin, J. H., A. Erenberg, et al. (1994). "Safety and efficacy of sufentanil therapy in the ventilated infant." Neonatal Netw **13**(4): 37-40.
- Shafer, S. L. and J. R. Varvel (1991). "Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection." Anesthesiology **74**(1): 53-63.
- Shah, P. S. and V. S. Shah (2011). "Propofol for procedural sedation/anaesthesia in neonates." Cochrane Database Syst Rev **3**: CD007248.
- Sharek, P. J., R. Powers, et al. (2006). "Evaluation and development of potentially better practices to improve pain management of neonates." Pediatrics **118 Suppl 2**: S78-86.
- Shih, J., L. D. May, et al. (2012). "Delayed environmental enrichment reverses sevoflurane-induced memory impairment in rats." Anesthesiology **116**(3): 586-602.
- Simon, L., M. Trifa, et al. (2004). "Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units." Crit Care Med **32**(2): 565-568.
- Simons, S. H., R. van der Lee, et al. (2013). "Clinical evaluation of propofol as sedative for endotracheal intubation in neonates." Acta Paediatr **102**(11): e487-492.
- Skellern, C. Y., Y. Rogers, et al. (2001). "A parent-completed developmental questionnaire: follow up of ex-premature infants." J Paediatr Child Health **37**(2): 125-129.
- Stofft, H. (1997). "La mort apparente du nouveau-né en 1781 et en 1806. L'oeuvre de François Chaussier." Histoire des sciences médicales **31**(3-4): 341-349.
- Stow, P. J., M. E. McLeod, et al. (1988). "Anterior fontanelle pressure responses to tracheal intubation in the awake and anaesthetized infant." Br J Anaesth **60**(2): 167-170.
- Sweet, D. G., V. Carnielli, et al. (2013). "European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update." Neonatology **103**(4): 353-368.
- Tagin, M. and D. McMillan (2011). Analgesia and muscle paralysis versus analgesia for elective neonatal endotracheal intubation: systematic review and meta-analysis. Pediatric Academic Societies 2011 Annual Meeting. Denver, Co., USA.
- Tin, W. and S. Gupta (2007). "Optimum oxygen therapy in preterm babies." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **92**(2): F143-147.
- Topulos, G. P., R. W. Lansing, et al. (1993). "The experience of complete neuromuscular blockade in awake humans." J Clin Anesth **5**(5): 369-374.



- Upton, R. N., T. J. Semple, et al. (1997). "Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy." Clin Pharmacokinet **33**(3): 225-244.
- Vanderhaegen, J., G. Naulaers, et al. (2010). "Cerebral and systemic hemodynamic effects of intravenous bolus administration of propofol in neonates." Neonatology **98**(1): 57-63.
- Vanderhal, A. L., G. Berci, et al. (2009). "A videolaryngoscopy technique for the intubation of the newborn: preliminary report." Pediatrics **124**(2): e339-346.
- Venkatesh, V., V. Ponnusamy, et al. (2011). "Endotracheal intubation in a neonatal population remains associated with a high risk of adverse events." Eur J Pediatr **170**(2): 223-227.
- Vespasiano, M., M. Finkelstein, et al. (2007). "Propofol sedation: intensivists' experience with 7304 cases in a children's hospital." Pediatrics **120**(6): e1411-1417.
- Veyckemans, F., A. Matta, et al. (1985). "A safe alternative to awake intubation in neonates." Acta Anaesthesiol Belg **36**(3): 143-150.
- Walsh, M., A. Laptook, et al. (2007). "A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams." Pediatrics **119**(5): 876-890.
- Walter-Nicolet, E., C. Flamant, et al. (2007). "[Premedication before tracheal intubation in French neonatal intensive care units and delivery rooms]." Arch Pediatr **14**(2): 144-149.
- Welzing, L., A. Kribs, et al. (2010). "Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates." Paediatr Anaesth **20**(7): 605-611.
- Welzing, L., A. Kribs, et al. (2009). "Remifentanyl for INSURE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects." Acta Paediatr **98**(9): 1416-1420.
- Whyte, S., G. Birrell, et al. (2000). "Premedication before intubation in UK neonatal units." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **82**(1): F38-41.
- Wilder, R. T., R. P. Flick, et al. (2009). "Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort." Anesthesiology **110**(4): 796-804.
- Wilhelm, W. and S. Kreuer (2008). "The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanyl." Crit Care **12 Suppl 3**: S5.